

**Zu den biologischen Grundlagen der
therapeutischen Wirkung von Neuroleptika**

**Das Verhalten klinischer und biochemischer Parameter
unter der Therapie eines paranoid-halluzinatorischen
Syndroms mit Haloperidol**

Ernst Eben

1978

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.H.Hippius

Zu den biologischen Grundlagen der therapeutischen
Wirkung von Neuroleptika

Das Verhalten klinischer und biochemischer Para-
meter unter der Therapie eines paranoid-halluzi-
natorischen Syndroms mit Haloperidol

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Eben

aus

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Hippius

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.K.Peter

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.VI.1978



ὥΣΤΕ ἈΛΗΘΕΥΕΙ ΜΕΝ Ὁ Τὸ ΔΙ =
ἤΡΗΜΕΝΟΝ ὈΙΟΜΕΝΟΣ ΔΙΗΡῆΣΘΑΙ
ΚΑΙ Τὸ ΣΥΓΚΕΪΜΕΝΟΝ ΣΥΓΚΕΪΣΘΑΙ,
ἘΨΕΥΣΤΕΙ Δὲ Ὁ ἘΝΑΝΤΙΩΣ ἘΧΩΝ
ἢ Τὰ ΠΡΑΓΜΑΤΑ

ARISTOTELES: METAPHYS.
(Θ) IX,10.1051 b 3

<u>Inhaltsübersicht</u>	Seite
6.0.0.0.0 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	13
1.0.0.0.0 Einleitung	15
1.1.0.0.0 Zur Geschichte der Psychopharmakologie	15
1.1.1.0.0 Altertum	15
1.1.2.0.0 20. Jahrhundert	15
1.1.2.1.0 Nicht psychopharmakologische somatische Behandlungsverfahren	15
1.1.2.2.0 Psychopharmakologische Behandlungsverfahren	16
1.2.0.0.0 Klassifikation der Psychopharmaka	18
1.2.1.0.0 Nicht klinisch-therapeutische Klassifikationsversuche	18
1.2.2.0.0 Klinisch-therapeutische Klassifikationsversuche	20
1.3.0.0.0 Begleitwirkungen neuroleptischer Therapie	21
1.3.1.0.0 Nicht extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen	21
1.3.2.0.0 Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen	22
1.3.2.1.0 Wirkbild des Chlorpromazins	23
1.3.2.2.0 STAEBELIN's Konzept der antagonistischen Erkrankheiten	28
1.3.2.3.0 Pharmakologisches Screening von Neuroleptika	30
1.3.2.4.0 Haloperidol, Herkunft, Chemie und Pharmakologie	31
1.3.2.5.0 HAASE's Konzept von den extrapyramidalmotorischen Veränderungen als einer conditio sine qua non antipsychotischer Wirkung	31

1.4.0.0.0	Zu den biologischen Grundlagen neuroleptischer Behandlung	34
1.4.1.0.0	Hinweise für eine Blockade dopaminerger Rezeptoren	34
1.5.0.0.0	Zur Kritik am bisherigen Konzept der Neuroleptika	35
2.0.0.0.0	Fragestellung	36
3.0.0.0.0	Material und Methode	37
3.1.0.0.0	Auswahl der Patienten	37
3.2.0.0.0	Neuroleptische Behandlung	37
3.3.0.0.0	Vorgehen	40
3.3.1.0.0	Psychopathologische Dokumentation (AMP-System)	40
3.3.2.0.0	Dokumentation extrapyramidalmotorischer Erscheinungen	40
3.3.3.0.0	Psychoexperimenteller Teil	40
3.3.3.1.0	Psychomotorische Fertigkeit	40
3.3.3.2.0	Tremometrie	41
3.3.3.3.0	Schriftprobe	42
3.3.4.0.0	Zur Technik der Liquorentnahme und zur Bestimmung der Monoaminmetaboliten im Liquor	42
3.4.0.0.0	Statistische Auswertung	43
4.0.0.0.0	Ergebnisse	45
4.1.0.0.0	Psychopathologie: Wahn und formale Denkstörungen	45
4.1.1.0.0	Gruppe I	45
4.1.2.0.0	Gruppe II	45
4.2.0.0.0	Extrapyramidalmotorik	45
4.2.1.0.0	Gruppe I	45
4.2.1.1.0	Frühdyskinesien	45

4.2.1.2.o Akathisie	45
4.2.1.3.o Parkinsonoid	46
4.2.2.o.o Gruppe II	46
4.2.2.1.o Frühdyskinesie	46
4.2.2.2.o Akathisie	46
4.2.2.3.o Parkinsonoid	46
4.3.o.o.o Reflexverhalten	46
4.3.1.o.o Normale Fremd- und Eigenreflexe	46
4.3.2.o.o Primitivreflexe	52
4.3.2.1.o Gruppe I	52
4.3.2.2.o Gruppe II	52
4.3.3.o.o Sonstige pathologische Reflexe	52
4.4.o.o.o Psychoexperimentelle Ergebnisse	53
4.4.1.o.o Gruppe I	53
4.4.1.1.o Tremor	53
4.4.1.2.o Psychomotorische Fertigkeit	53
4.4.1.3.o Schriftprobe	53
4.4.2.o.o Gruppe II	53
4.5.o.o.o Metaboliten biogener Amine im Liquor	53
4.5.1.o.o Gruppe I	57
4.5.1.1.o HVA	57
4.5.1.2.o 5-HIAA	57
4.5.1.3.o MHPG	57
4.5.2.o.o Gruppe II	57
4.5.2.1.o HVA	57
4.5.2.2.o 5-HIAA	57
4.5.2.3.o MHPG	57
4.6.o.o.o Korrelationsanalyse der einzelnen Parameter	60
5.o.o.o.o Diskussion	68

5.1.0.0.0 Psychopathologie	68
5.1.1.0.0 Zur klinischen Vergleichbarkeit der beiden Gruppen	68
5.1.2.0.0 Zum Syndrombegriff und der Dokumentation mittels AMP-System	68
5.1.3.0.0 Klinische Wirkung von Haloperidol	69
5.1.3.1.0 Therapeutische Effizienz (Therapieversager)	70
5.1.3.2.0 Wirkung auf die Zielbegriffe Wahn und formale Denkstörungen im AMP in ihrem zeitlichen Verlauf	70
5.2.0.0.0 Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen	70
5.2.1.0.0 Analyse von Ausprägungsgrad und Verlauf im Vergleich mit der Literatur	70
5.2.1.1.0 Frühdyskinesie	70
5.2.1.2.0 Akathisie	71
5.2.1.3.0 Parkinsonoid	71
5.2.2.0.0 Psychoexperimentelle Erfassung neuroleptischer Begleitwirkungen	72
5.2.2.1.0 Kritische Stellungnahme zu den bekannten Methoden zur Quantifizierung feinmotorischer Veränderungen, insbes. von	72
5.2.2.1.1 Rigor	72
5.2.2.1.2 Tremor	72
5.2.2.1.3 Akinese	73
5.2.2.1.4 Schrift	73
5.2.2.2.0 Diskussion unserer Ergebnisse hinsichtl.	73
5.2.2.2.1 Tremor	74
5.2.2.2.2 Fehler ($F_{\max.}$)	75
5.2.2.2.3 Zeit ($t_{\text{willk.}}$)	75
5.2.2.2.4 Schriftprobe	76
5.2.2.2.5 Primitiv- und pathologische Reflexe	76

5.2.3.0.0 Pathophysiologische Grundlagen der extrapyramidal-motorischen Begleitwirkungen	77
5.2.3.1.0 Definition des Begriffes: Extrapyramidal-motorisches System	77
5.2.3.2.0 Zur Phylogenese	77
5.2.3.3.0 Zum Aufbau	78
5.2.3.3.1 COEPS	78
5.2.3.3.2 Basalganglien	78
5.2.3.3.3 Spinaler Anschluß	80
5.2.3.4.0 Neurophysiologie	80
5.2.3.4.1 Striatum und experimentelle Katalepsie	82
5.2.3.4.2 Pallidum und Akinese	82
5.2.3.4.3 Substantia nigra und experimenteller Rigor	82
5.3.0.0.0 Transmitter, paranoid-halluzinatorische Psychosen und Angriffsort von Neuroleptika	83
5.3.1.0.0 Azetylcholin	83
5.3.1.1.0 Vorkommen	83
5.3.1.2.0 Physiologische Bedeutung	83
5.3.1.3.0 Beteiligung bei extrapyramidal-motorischen Störungen	84
5.3.1.4.0 Beteiligung bei Psychosen	84
5.3.2.0.0 Noradrenalin	84
5.3.2.1.0 Vorkommen und physiologische Bedeutung	84
5.3.2.2.0 Neuroanatomie	85
5.3.2.2.1 Bulbospinale (deszendierende) Systeme	85
5.3.2.2.2 Aszendierende Systeme: ventrales und dorsales Bündel	85
5.3.2.3.0 Neurophysiologie	85
5.3.2.3.1 Tonisch-aktivierendes System	85
5.3.2.3.2 "Reward" und "Self-stimulation"	86

5.3.2.3.3 Noradrenerge Systeme und Motivation und kognitive Funktionen	86
5.3.2.4.0 Noradrenalin und Schizophrenie	86
5.3.2.4.1 SMYTHIES' Hypothese vom abnormen Noradre- nalinstoffwechsel	86
5.3.2.4.2 6-OH-Dopamin-Hypothese	87
5.3.2.5.0 Einfluß von Neuroleptika auf den Noradre- nalinstoffwechsel	88
5.3.2.5.1 NA-turn over- Steigerung	88
5.3.2.5.2 Toleranzentwicklung	88
5.3.3.0.0 Dopamin	88
5.3.3.1.0 Verteilungsmuster	88
5.3.3.2.0 Dopaminerge Systeme (Anatomie)	88
5.3.3.2.1 Nigro-striäres System	88
5.3.3.2.2 Mesolimbisches System	88
5.3.3.2.3 Tubero-infundibuläres System	89
5.3.3.2.4 Kortikales System	89
5.3.3.3.0 Neurophysiologische Bedeutung	89
5.3.3.3.1 Nigro-striäres System und Modulation der Motorik	89
5.3.3.3.2 Mesolimbisches System, Antrieb und Motiva- tion	90
5.3.3.4.0 Dopamin und Extrapiramidalmotorik	91
5.3.3.4.1 M. PARKINSON, Parkinsonismus und Parkinso- noid als striäres Dopaminmangelsyndrom	91
5.3.3.4.2 Rigor als Dopaminmangelphänomen	91
5.3.3.4.3 Akinese als Dopaminmangelphänomen	92
5.3.3.4.4 Tremor und Störung dopaminerger Systeme	92
5.3.3.4.5 Chorea HUNTINGTON und dopaminerge Hyper- funktion	93

5.3.3.4.6 Denervations-Supersensitivität und Spät- dyskinesie	93
5.3.3.5.0 Dopamin und paranoid-halluzinatorische Psychosen	93
5.3.3.5.1 Amphetaminpsychose	94
5.3.3.5.2 Amphetaminanalogie (Amphetaminpsychose als Modellpsychose)	95
5.3.3.5.3 Hinweise auf eine Beteiligung des meso- limbischen Systems	96
5.3.3.6.0 Die Wirkung von Neuroleptika auf den Dop- aminstoffwechsel	97
5.3.3.6.1 Neuroleptika und Beschleunigung des Dop- amin-turn over	97
5.3.3.6.2 Kompetitiver Antagonismus von Neurolepti- ka und Dopamin hinsichtl. lokomotorischer Überaktivität und Stereotypien im Tier- experiment	99
5.3.3.6.3 Blockade dopaminerger Rezeptoren als wahr- scheinlicher Wirkmechanismus	99
5.3.3.6.4 Hinweise auf eine unterschiedliche Bedeu- tung zweier verschiedener Typen dopamin- erger Zellen für den "neuroleptischen" und den "antipsychotischen" Effekt	100
5.3.3.6.5 Neuroleptische Störung der DA/Ach-Balance beim Parkinsonoid	101
5.3.3.6.6 Neuroleptika und Frühdyskinesie	102
5.3.3.6.7 Neuroleptika und Spätdyskinesie	102
5.3.4.0.0 Serotonin	103
5.3.4.1.0 Vorkommen	103
5.3.4.2.0 Bedeutung tryptaminerger Systeme	103

5.3.4.2.1 Serotonin und Stress	103
5.3.4.2.2 Serotonin und Antidepressiva	103
5.3.4.2.3 Halluzinogene (LSD)	103
5.3.4.3.0 Funktion des Raphé-Systems und WOLLEY's Schizophreniehypothese	103
5.3.4.4.0 Serotonin und Extrapyrämidalmotorik	105
5.3.4.5.0 Serotonin und Neuroleptika	105
5.3.5.0.0 Gamma-Amino-Buttersäure	105
5.3.5.1.0 GABA in der Phylogenese	105
5.3.5.2.0 Verteilung	105
5.3.5.3.0 GABAerge Systeme im ZNS	106
5.3.5.3.1 Neuroanatomie	106
5.3.5.3.2 Neurophysiologie	106
5.3.5.4.0 GABA und extrapyramidal-motorische Erkrankungen	106
5.3.5.4.1 Chorea HUNTINGTON und striäres Filter	107
5.3.5.4.2 GABA und Parkinsonismus	107
5.3.5.5.0 ROBERTS' Hypothese von einem defekten GABAergen System bei der Schizophrenie	107
5.3.5.6.0 Neuroleptika und Gamma-Aminobuttersäure	109
5.3.5.6.1 Strukturähnlichkeit der Butyrophenone mit GABA	109
5.3.5.6.2 Haloperidol und GABAerge extrapyramidal- motorische Systeme	109
5.3.6.0.0 Neuroleptika und Liquorbefunde beim Men- schen	110
5.3.6.1.0 Herkunft und Aussagekraft der einzelnen Aminmetaboliten	110
5.3.6.1.1 Homovanillinsäure (HVA)	110
5.3.6.1.2 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA)	110

5.3.6.1.3	3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol (MHPG)	111
5.3.6.2.0	Monoaminmetaboliten und Probenecid	111
5.3.6.3.0	Zum Einfluß der Entnahmetechnik auf den Metabolitengehalt	112
5.3.6.4.0	Veränderungen im Metabolitengehalt unter neuroleptischer Therapie	112
5.3.6.4.1	Basiswerte im Vergleich mit der Literatur	113
5.3.6.4.2	HVA und paranoide Psychosen	113
5.3.6.4.3	Analyse der zeitlichen Folge der Veränder- ungen im Monoaminstoffwechsel	115
5.3.6.5.0	Zum Toleranzphänomen biochemischer Para- meter unter Neuroleptika	118
5.3.6.5.1	Tierexperimentelle Befunde	118
5.3.6.5.2	Befunde beim Menschen	118
5.4.0.0.0	Zum Konnex von antipsychotischer und ex- trapyramidaler Wirkung	121
5.4.1.0.0	Gründe gegen einen solchen Konnex	121
5.4.2.0.0	Zur Problematik statistisch signifikanter Korrelationen	121
5.4.3.0.0	Ergebnisse der Korrelationsanalyse	122
6.0.0.0.0	Zusammenfassung	128
7.0.0.0.0	Anhang	133
7.1.0.0.0	Testbogen für extrapyramidalmotorische Be- gleitwirkungen unter Haloperidol	134
7.2.0.0.0	Operationalisierung der Untersuchungsska- len für Akathisie und Frühdyskinesie	145
8.0.0.0.0	Literatur	150
9.0.0.0.0	Verzeichnis der Abbildungen	197
10.0.0.0.0	Verzeichnis der Tabellen	198

In Text häufig verwendete Symbole

und Abkürzungen

* $0.05 \geq p > 0.01$

** $0.01 \geq p > 0.001$

*** $p < 0.001$

A_{1,2,...} -Zellen: Klassifikation catecholaminerger
Neuronen nach DÄHLSTRÖM und FUXE (113)

Ach Azetylenolin

AMP-System: Bogen Psych 3 (Psychiatrischer Befund)
des Dokumentationssystems der Arbeitsge-
meinschaft für Methodik und Dokumentation
in der Psychiatrie

BA Biogene Amine

cAMP zyklisches AMP, 3',5'-Adenosinmonophosphat

CM centrum medianum des Thalamus

COEPS kortikal entspringendes EPS (s.u.)

DA Dopamin

DBH Dopamin- β -hydroxylase

DOPAC 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure

epm extrapyramidalmotorisch (-e, -es, -er)

EPS extrapyramidalmotorisches System

FD formale Denkstörungen

FRF FSH-(Follikel stimulierendes Hormon)-relea-
sing factor

FR formatio reticularis

GABA Gamma-Aminobuttersäure

GABA-T GABA-Transaminase

GAD Glutamat-Decarboxylase

H₀ Nullhypothese

5-HIAA	5-Hydroxy-Indolessigsäure
5-HT	Serotonin, 5-Hydroxytryptamin
HVA	Homovanillinsäure
INH	Isonikotinsäure-Hydrasid
LMRF	LM-(luteinisierendes Hormon)-releasing Factor
LP	punctio lumbalis
LSG	Lysergsäure-Diäthylamid
MAO	Monoaminoxylase
MAOH	Monoaminoxylasenhemmer
α -MDP	Alpha-Methyl-Dopa
MFB	medial forebrain bundle, medialer prosencephaler Trakt
MPG	3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol
α -MT	Alpha-Methyl-p-tyrosin
NA	Noradrenalin
6-OH-DA	6-Hydroxy-Dopa
PHS	Paranoid-halluzinatorisches Syndrom
SN	Substantia nigra
VCA	Vorderer ventrooraler Thalamuskern
VOP	Hinterer ventrooraler Thalamuskern
W	Wahn
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Zur Geschichte der Psychopharmakologie :

1.1.1.0 Überblickt man die Geschichte psychischer Erkrankungen, ihrer Interpretations- und Therapieversuche, so findet sich in der Entwicklung der abendländischen Medizin, im Zuge der Befreiung von der Vorstellung der Heilkunst als einer Theourgia (30), der erste Schritt auf den Weg zu einem naturwissenschaftlich fundierten Zugang, bei HIPPOKRATES und seiner Schule (219).

Bei ihm hat auch die "Psychopharmakotherapie" mit Madragora (*Madrangora officinarum* L.) und Nieswurz (vermutlich handelte es sich um *Helleborus cyclophyllus* Boiss.) neben Diät und physikalischer Therapie ihren Platz (132).

Der "psychiatrische" Gebrauch dieser Pflanzen ist indessen viel älter; so heilte z.B. nach DACCHYLIDES und HERODOT der Priester-Arzt MELAMPUS die Töchter des Proitos vom Wahnsinn mit *Helleborus* bzw. der Milch von Ziegen, die *Helleborus* gefressen hatten (DACCHYL. 11,40.; HER. 2,34).

1.1.2.1 Entscheidend Neues in der somatischen Behandlung psychischer Erkrankungen vollzog sich im 20. Jahrhundert: WAGNER v. JAUREGG heilte die progressive Paralyse mittels Malariafieberkuren (1917) (482), MONIZ und LIMA führten die Lobotomie ein (1935) (334), nacheinander entwickelten SAKEL (1934), v. ME-

... (1933), ... (1937) ... -cardi-
azol- und Elektroschocktherapie der Ps.,enzen (411,
325,94).

Von all diesen Verfahren hat eine unumstrittene
Stellung eigentlich nur mehr die Elektroschockthera-
pie. Die v. JAUREGG'sche Fieberkur bei der progressi-
ven Paralyse wurde durch die Penicillinkur abgelöst,
Lobotomie, Insulin- und Cardiazolschockverfahren vom
Einsatz wirksamer Pharmaka.

1.1.2.2 Dies waren die Derivate der tricyclischen Ver-
bindung Phenothiazin (124), eines Farbstoffs der meri-
chinoiden Reihe; das Alkaloid der Rauwolfia serpenti-
na, einer Apocynacee, das Reserpin (487), dessen anti-
psychotische Wirkung nur wenig später entdeckt wur-
de, das sich jedoch in der Psychopharmakotherapie ge-
gen die tricyclischen Neuroleptika nicht durchsetzen
konnte, während es in der experimentellen Depressi-
onsforschung entscheidende Erkenntnisse brachte
(319); - später dann die tricyclischen Antidepressi-
va (291), die Monoaminoxidase-Hemmer (156), Lithium
als Thymopropnylaktikum (425), die Butyrophenonderi-
vate, mit deren Prototyp, dem Haloperidol, wir uns hier
näher befassen wollen, die chemischen und pharmakolo-
gisch nah verwandten Diphenylbutylpiperidine, und -
in jüngster Zeit - das Dibenzepinderivat Clozapin,
das antipsychotisch wirkt anscheinend ohne extra-
pyramidalmotorische Begleitwirkungen zu haben.

Tabelle 1

1918/9	WAGNER v. JAUREGG	Malariabeh.d.pro- gress.Paralyse	(482)
1922	KLAESI	Somnifenkur bei d. Schizophrenie	(268)
1934	SAKEL	Insulinschock	(411)
1935	v.MEDUNA	Cardiazolschock	(325)
1936	MONIZ und LIMA	Lobotomie	(334)
1938	CERLETTI und BINI	Elektroschock	(94)
1952	DELAY und DENIKER	Chlorpromazin	(124)
	FLAHERTY	Isoniazin	(156)
1954	WEBER	Reserpin	(487)
1957	KUHN	Imipramin	(291)
1959/60	JANSSEN (pharmakol.)		
	DELAY et al.(klin.)	Haloperidol	(126)
1966	GROSS und LANGNER	Clozapin	(178)
1967	SCHOU	Lithium	(425)

**Zeittafel zur Entwicklung somatischer Therapieverfahren
in der Psychiatrie des 20.Jahrhunderts.**

(Die Jahreszahlen beziehen sich auf die ersten wichtigen
Veröffentlichungen zum jeweiligen Gebiet)

1.2 Klassifikation der Psychopharmaka :

Es mag von Nutzen sein, an diesem Ort in Kürze auf die Nomenklatur der Psychopharmaka einzugehen, - ein durch mannigfache Synonyma und Klassifikationsversuche kompliziertes Kapitel, sodaß D.P. BOBON in Hinblick auf klinische Termini von einem "Labyrinth von Terminologie" sprechen kann, das auf einen "Mangel an Information, Kompetenz und Bescheidenheit zu vieler Verfasser" zurückzuführen sei (63).

Da die Psychopharmakologie ein breites Spektrum der verschiedensten Wissenschaftszweige, von der Chemie bis zur Psychologie, integriert oder integrieren sollte (51), kann es nicht Wunder nehmen, daß aus all diesen Disziplinen Klassifikationsvorschläge kamen, deren heuristischer Wert für das einzelne Fach nicht geleugnet werden soll - so wurde die antipsychotische Wirksamkeit der Butyrophenone auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit den Phenothiazinderivaten im pharmakologischen Screening vorausgesagt (394) - es ist jedoch Tatsache, daß eine völlig befriedigende klinisch - therapeutische Einteilung zum heutigen Zeitpunkt noch nicht besteht.

(Tab. 2)

Eine systematisch-chemische Einordnung nach Stoffklassen hätte den Vorteil verhältnismäßig großer Eindeutigkeit, jedoch kaum klinische Relevanz (380), eine strukturenchemische auf Grund von Konstitutions-Wirkungsbeziehungen wäre zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur mit großer Vorsicht zu versuchen; so ließ sich z.B. die Hypothese STACH's und FÖLDINGER's (442),

Tabelle 2Einige psychopharmakologische Klassifikations-
versuche nach verschiedenen Einteilungsprinzipien

Klassifikationsprinzip	Autor	Jahr
strukturechemisch	HIPPIUS und KANIG (216)	1958
pharmakologisch	JACOBSEN (228) JANSSEN (235)	1959 1970
neurophysiologisch	KRAINES (285)	1964
elektroenzephalographisch	FINK (155)	1959
experimentalpsychologisch	LEWIN (307)	1924
klinisch-therapeutisch	DELAY (123) KLINE (276) LABIARDT (293) HAASE (189) (190)	1959 1959 1959 1966 1972

das flachgebaute Ringsysteme, wie das Phenothiazin, mehr neuroleptisch wirksam seien, während gewinkelte Moleküle, wie das Iminolibenzyll, vorwiegend antidepressive Eigenschaften hätten, nur für die γ -Aninopropyl-derivate von überbrückten Diphenylaminen und -methanen aufrecht erhalten (423).

1.2.2.0 Unter den klinischen Klassifikationsvorschlägen ist die Dreiteilung in

1. Psycholeptika : es überwiegt die dämpfende Wirkung -

2. Psychoanaleptika : es überwiegt die anregende Wirkung -

3. Psychodysleptika : rufen "regelhaft psychopathologische Phänomene" hervor (52)-,

die DELAY angab (123), vorzuziehen, auch wenn Lithium hier nicht untergebracht werden kann.

Es hat sich als nötig erwiesen, die erste und zweite Gruppe weiter zu unterteilen:

1. Psycholeptika in

a) Hypnotika

b) Tranquillizer

c) Neuroleptika (125),

2. Psychoanaleptika in

a) Antidepressiva

b) Stimulantia

c) "Euphorika" (52).

Uns sollen im Weiteren nur Neuroleptika interessieren.

1.3. Begleitwirkungen neuroleptischer Therapie:

Der Begriff "Nebenwirkung" ist aus der modernen Pharmakologie noch nicht verschwunden (337), obwohl seine Brauchbarkeit durch den ihm innewohnenden wertenden Beiklang stark eingeschränkt ist. Am sinnvollsten ist es noch, ihn nur klinisch auffällige, subjektiv lästige, also dem Patienten wie dem Arzt unerwünschte Wirkungen zu beschränken (217). Wir wollen uns indes im Weiteren an den wertneutralen Terminus "Begleitwirkung" halten, worunter wir jede Wirkung eines Medikamentes begreifen, die von der vom Arzt intendierten abweicht, ohne zu berücksichtigen, ob sie zur Erreichung des therapeutischen Zieles unabdingbar nötig ist oder nicht.

1.3.1.0 Es sind dies, um nur die wesentlichen zu nennen, unter neuroleptischer Therapie solche

1. seitens des Blutbildes: Depression der weißen Reihe bis zur Agranulozytose; diese selbst ist sehr selten und wurde vor allem unter Chlorpromazin beobachtet (38, 212, 213, 214, 215).
2. seitens der Haut: neben allergischen Reaktionen auch Pigmentablagerungen (211, 214); wichtiger sind Pigmentierungen von
3. Linse und Cornea (43, 74, 384);
4. seitens der Leber (139) und ihrer Enzyme (42, 57, 221), wobei Enzymveränderungen häufiger sind, als ein Ikterus - ,
5. kardiovaskulärer Art: Hypotonie und Orthostase (26, 310), eine Belastungsherzinsuffizienz

(253), die sich vielleicht wie die EKG-Veränderungen (267) auf eine chinidinartige Eigenwirkung zurückführen läßt; - es sei in Parenthese vermerkt, daß unter Haloperidol keine EKG-Veränderungen gefunden wurden (303), während jedoch das chemisch nahverwandte Dehydrobenzperidol eine im Tierexperiment eindeutig nachgewiesene chinidinartige und antifibrillatorische Wirkung hat (204, 260), -

6. Begleitwirkungen seitens des Zentralnervensystemes: sieht man von sporadischen Mitteilungen über epileptische Anfälle unter neuroleptischer Therapie (295, 310) und Psychosen des akuten exogenen Reaktionstyps (129, 175) ab, so sind die Veränderungen der extrapyramidalen Motorik nicht nur klinisch eindrucksvoll, sondern, wegen des ihnen von mancher Seite beigelegten für den therapeutischen Erfolg unabdingbaren Charakters, von großem theoretischen Interesse.

1.3.2 Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen :

Bei den durch Neuroleptika induzierten Bewegungsstörungen handelt es sich im Wesentlichen um vier große Gruppen (109):

1. ein akinetisch-hypertones Syndrom mit der Trias Rigor-Akinese-Tremor (Parkinsonoid),
2. ein Syndrom der inneren Unruhe, verbunden mit einem Bewegungsdrang, der sich vor allem in den unteren Extremitäten äußert (Akathisie),

3. initiale dyskinetische und dystone Syndrome
(Früh dyskinesie),

4. ein terminales dyskinetisches Syndrom nach
jahrelanger Behandlung (Spätdyskinesie).

Weitere Einzelheiten entnehme man Tabb. 3a,b und c
(Tabb. 3a,b,c)

1.3.2.1. Zum Wirkbild des Chlorpromazin:

Die Entdeckung DELAY's und DENIKER's, daß sich das Phenothiazinderivat Chlorpromazin hervorragend zur Therapie schizophrener Erkrankungen eigne, war ein Zufall (423).

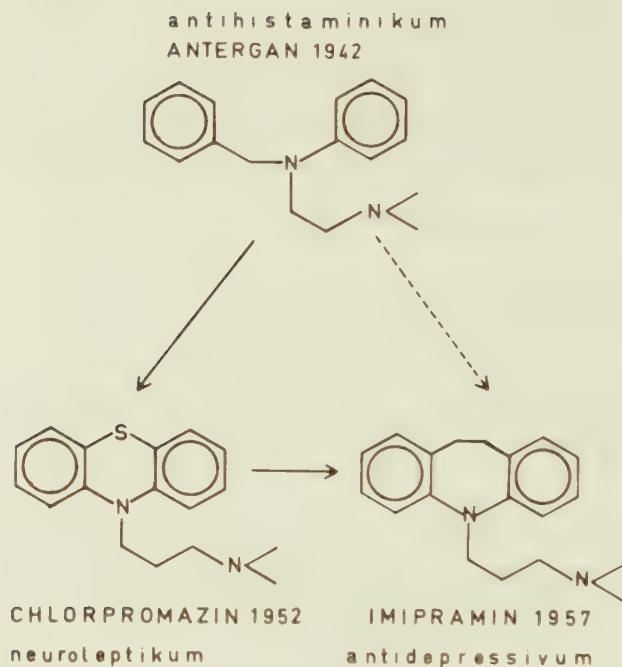
Die Substanz entstammte der Antihistaminikaforschung und wurde zunächst von LABORIT unter anästhesiologischen Gesichtspunkten untersucht (294).

(Abb. 1)

"Hibernation artificielle" und Neuroleptanalgesie ermöglichten der Chirurgie entscheidende Fortschritte (207,208).

In der Psychiatrie wurde Chlorpromazin zunächst in Kombination, als "coctail lytique" zur Therapie einer manischen Psychose eingesetzt (194), bevor DELAY und DENIKER die Substanz allein verwendeten. Sie beschrieben das Wirkbild folgendermaßen:

"L'indifférence apperente, le retard de la réponse aux stimulations extérieures, la neutralité émotionnelle et affective, la diminution de l'initiative et des préoccupations, sans altérations de la conscience vigile ni de facultés intellectuelles, constituent le syndrome



- Abb. 1 -

Herkunft von Psychopharmaka der Diphenylaminreihe
aus der Antihistaminika-Forschung.

(modifiziert nach SCHMUTZ, Ref. 423)

Tabelle 3a

Medikamentös bedingte extrapyramidalmotorische Störungen

<u>Syndrom</u>	<u>Erstbeschreib.</u>	<u>klin. Bild</u>	<u>Häufigkeit</u>
<u>Parkinsonoid</u>	DE, 1944 (117) STAEHELIN, 1953 (444)	Rigor, Tremor, Akinese, Sebor- rhoe, Hypersa- livation	9% bis 46% (37, 196, 414, 470), max. 66% (141, 324).
<u>Akathisie</u> Erstbeschrei- ber (bei Hys- terie) HASKO- VIC 1901 (197)	STECK, 1954 (446)	Innere Unru- ne, verbunden mit d. Unfähig- keit, d. Beine ruhig zu hal- ten	5% bis 20%, (196, 324), max. 45% (388)
<u>Frühdyskinesie</u>	KUHLENKAMPFF und TARNOW (290), 1956	plötzl. Beginn, Blickkrämpfe, Zungen-Schlund- Syndrom, Torti- collis, Opisto- tonus	<10% (37, 141, 196, 414) max. 28% (470)
<u>Spätdyskinesie</u>	HADDENBROCK, 1964 (193)	orale Unruhe, Zungenwälzen, "Grimassieren", choreatische, athetotische, ballistische u torsionsdysto- ne Phänomene	10% (88), (118, 119, 121) bis max. 30.5% (473)

Tabelle 3b

Medikamentös bedingte extrapyramidal-motorische Syndrome

<u>Syndrom</u>	<u>Zeit d. Auftret.</u>	<u>Dispos. Faktoren</u>
<u>Parkinsonoid</u>	Ø nach 2-3 Wochen (35)	Bei Frauen häufiger (263), hereditäre Prädisposition? (336)
<u>Akathisie</u>	Ø nach der 1. Woche (35)	Mittleres Lebensalter bevorzugt (36)
<u>Frühdyskinesie</u>	Stunden bis Tage (35, 37, 188)	Männer und Jugendliche bevorzugt (35), Individuelle Prädisposition?
<u>Spätdyskinesie</u>	Nach längerer Therapie (122)	Männer bevorzugt (118, 119, 121), Alter (67), vorbestehende cerebrale Störungen (473).

Tabelle 3cMedikamentös bedingte extrapyramidalmotorische Störungen

<u>Syndrom</u>	<u>auslösend. Medik.</u>	<u>Diff. Diagn.</u>	<u>Therapie</u>
<u>Parkinsonoid</u>	Phenothiazine, Butyrophenone, Reserpin	Parkinsonis- mus anderer Genese	Biperiden (Erfolge wurden auch mit Amanta- din beschrie- ben (407))
<u>Akathisie</u>	Phenothiazine, Butyrophenone	Exazerbati- on der Psy- chose	manchmal Biperiden, sonst Dosis- reduktion
<u>Frühdyskinesie</u>	Phenothiazine, Butyrophenone, selten Anti- histaminika, Antiemetika. Kinder besonders anfällig (251, 170). Auch unter Clozapin (56)	Virusenze- phalitis, Tetanus	Biperiden (der Erfolg d.i.v.-Ga- be ist diff.- diagn.ver- wertbar)
<u>Spätdyskinesie</u>	Phenothiazine, Butyrophenone, selten Antihis- taminika (500)	arterioskler. u.a.organ. Dyskinesien (Anamnese) Katatonie	Dosiserhöh- ung od. Um- setzen (Er- folg vorrü- bergehend) Clozapin (311)

psychique dû au traitement."

1.3.2.2. Nachdrücklich wies STAMMELIN 1953 (444) auf die Ähnlichkeit des durch Chlorpromazin induzierten Zustandes mit einem Parkinsonsyndrom hin. Er griff dabei das von ihm auch an anderer Stelle vertretene Konzept der "antagonistischen Krankheiten" auf und erinnerte daran, bereits 1924 die Beobachtung gemacht zu haben, daß "chronisch Schizophrene, die an einer Encephalitis epidemica erkrankt waren, unerwartet wesentlich gebessert wurden, sobald sich das Parkinson-Syndrom mehr oder weniger deutlich herausbildete".

Es war dies archaisch anmutende Konzept von den antagonistischen Krankheiten, das, von der Vorstellung eines Antagonismus Schizophrenie - Epilepsie (443) und deren therapeutische Simulation durch den Elektroschock gestützt, die weitere Entwicklung und nicht zuletzt das pharmakologische Screening bestimmte, obwohl schon andere Autoren einen Antagonismus Schizophrenie - Encephalitis lethargica (bzw. - postenzephalitischer Parkinsonismus) nicht bestätigen konnten (77, 182, 304, 305, 308).

So sind Kataleptogenität und Hemmung Amphetamin- und Apomorphin-induzierter Stereotypien, also "extrapyramidal-motorische" Wirkungen, Eigenschaften, die als Charakteristika für ein gängiges Neuroleptikum gelten (237, 238, 239, 248, 396).

1.3.2.3 Über die üblichen Methoden zur pharmakologischen Charakterisierung eines potenten Neuroleptikums informiert Tabelle 4.

Tabelle 4

Vergleichende pharmakologische Daten dreier "Neuro-
leptika bei der Ratte

Untersuchung	Haloperidol	Chlorpromazin	Clozapin
Katalepsie (ED ₅₀ ,mg/kg,p.o.)	0.22	7.07	unwirksam
Jumping box (ED ₅₀ ,mg/kg,s.c.)	0.058	0.93	keine Daten
Apomorphinantago- nismus (max.ED ₅₀ ,mg/kg,s.c.)	0.17	10.0	unwirksam

Daten für Clozapin nach BÜRKI et al.(80), für Haloperidol
 und Chlorpromazin nach JANSSEN et al. (239a)

Die wichtigsten Tests sind im Einzelnen:

1. **Katalepsie:** Potentielle Neuroleptika der üblichen Art (nicht Clozapin) rufen im Tierexperiment eine eigenartige motorische Starre hervor der Art, daß die Tiere bei fehlenden Spontanbewegungen und gesteigertem Muskeltonus mit gekrümmtem Rücken und steifen Hinterextremitäten herumsitzen oder ihnen aufgezwungene bizarre Positionen beibehalten (man vergleiche das Symptom der *flexibilitas cerea* bei cerebralen Erkrankungen, bei Hysterie und bei Schizophrenien (50)).
2. **Jumping box:** eine Versuchsanordnung, mittels der eine konditionierte Fluchtreaktion bzw. deren Hemmung durch potente Neuroleptika gemessen werden kann. Die Unterdrückung konditionierter "Reflexe" gilt als sehr charakteristisch für Neuroleptika (394).
3. **Antiamphetamin- und Antiapomorphintest:** beide Substanzen führen bei der Ratte zu einem charakteristischen Zwangsnagen. Es wird der hemmende Einfluß der zu testenden Substanz gemessen. Im Antiapomorphintest beim Hund wird die antiemetische Wirkung des potentiellen Neuroleptikums geprüft (Nagotiere besitzen kein Brechzentrum).
4. **Antinoradrenalin-test u.ä.:** es wird die Wirkung der Substanz auf periphere Funktionen

und potent.

1.3.2.4 Haloperidol: Herkunft, Chemie und Pharmakologie:

Wie schon erwähnt, wurde die antipsychotische Wirksamkeit von Haloperidol entdeckt, weil es sich im pharmakologischen Screening sich ähnlich wie Chlorpromazin verhielt.

Auf der Suche nach neuen zentral dämpfenden Substanzen hatte JANSSEN eine Reihe von Piperidin-derivaten untersucht, dabei auch solche des 4-(-4-Hydroxy-4-phenyl-piperidino-)-butyrophen-ons (389). Darunter befand sich das 1-(-3-p-Fluorbenzoylpropyl)-4-p-chlorphenyl-4-hydroxy-piperidin mit dem generic name Haloperidol.

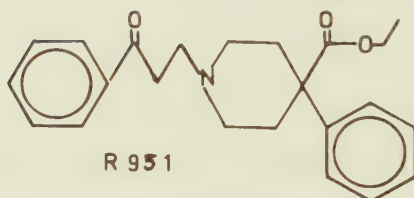
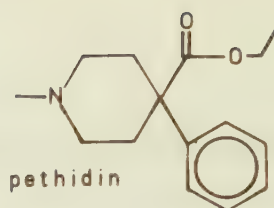
(Abb. 2)

Diese Substanz ist klinisch seit langem in Verwendung (AYD, 39). Einzelheiten zur Pharmakologie entnehmen man der in Tabelle 5 aufgeführten Literatur, weitere Literatur bei AYD (a.a.O.).

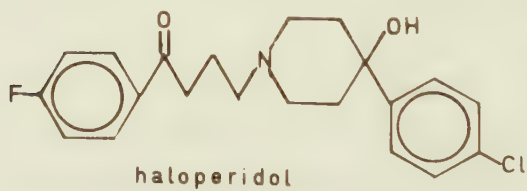
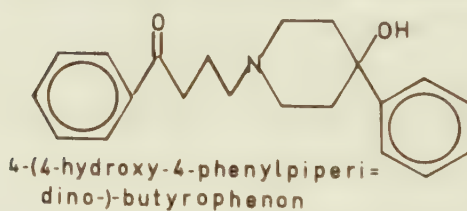
(Tab. 5)

1.3.2.5 Es war - neben den Phenothiazinen - vor allem diese Substanz, anhand derer HAASE sein Konzept von den extrapyramidalen Veränderungen der Feinmotorik als einer "conditio sine qua non" für eine therapeutische Wirkung von Neuroleptika entwickelte (186). Unschwer ist in HAASE's Hypothese, daß die pharmakogene striäre Antriebsstörung von entscheidender Wirkung bei der neuroleptischen Therapie sei (184, 185), noch die alte Vorstellung von den antagonistischen Krankheiten, speziell in STAHELIN's Fassung eines

NARKOTIKA



NEUROLEPTIKA



Herkunft von Haloperidol aus der Morphinforschung

Tabelle 5Überblick über die wichtigste Literatur zur Pharmakologie von Haloperidol

1.Übersichtsarbeiten:	JANSSEN	1965	(231)
		1967	(234)
2.Pharmakolog.Wirkung:	JANSSEN et al.	1959	(240)
	JANSSEN	1967	(233)
3.Verteilung u.Stoffwechsel	BRAUN et al.	1967	(68)
	NAYLOR and		
	OLLEY	1969	(339)
	LEWI et al.	1970	(306)
4.Pharmakologisches "Screening"	JANSSEN	1961	(230)
	NIEMEGEERS und		
	JANSSEN	1965	(341)
	JANSSEN et al.	1965a	(236)
		1965b	(237)
		1966	(238)
		1967	(239)
5."Structure-activity- relationship"	JANSSEN	1965	(232)
6.Neurophysiol.Wirkort	GALLANT et al.	1967	(166)

Antagonismus von Parkinsonismus und Schizophrenie, zu erkennen.

Diese Hypothese blieb auch nie unwidersprochen (54, 205).

Dennoch konnte feinmotorischen extrapyramidalmotorischen Störungen, wie die sorgfältigen Untersuchungen HAASE's zeigen (186, 187, 191, 192), eine gewisse Indikatorfunktion nicht abgesprochen werden, was indes nicht weiters Wunder nimmt, da ja zum pharmakologischen Screening die Prüfung der kataleptogenität, also die Fähigkeit, ein grobes extrapyramidalmotorisches Syndrom hervorzurufen, gehört.

Mit anderen Worten: die Pharmakologie bot den Klinikern kataleptogene Stoffe als Neuroleptika an, da zum üblichen Neuroleptikum die Fähigkeit gehört, extrapyramidalmotorische Störungen hervorzurufen; womit aber nicht a priori bestätigt ist, daß eine solche extrapyramidale unabdingbare Voraussetzung einer antipsychotischen Wirkung sei.

1.4 Zu den biologischen Grundlagen neuroleptischer Wirkung:

Der biologische Mechanismus, welcher der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika zu Grunde liegt, dürfte, wie das Tiermodell nahe legt, durch eine Blockade von Dopaminrezeptoren im Zentralnervensystem zu erklären sein (11, 12, 270, 402, 406, 437): dafür spräche nicht nur die Blockade peripherer dopaminerges Rezeptoren durch Neuroleptika (236), sondern vor allem der Anstieg der Homovanillinsäure (HVA), des Haupt-

metaboliten des Dopamins, im Tierexperiment (14,20) und beim Menschen (3,65,95,96,165,362,367) -; auch die extrapyramidal-motorischen Begleitwirkungen dürften ihr Substrat in der Veränderung des Dopaminstoffwechsels haben (85,120,143,226,242,250,355,476,477). Die Wirkung der Neuroleptika auf den Dopamin-turn over wurde ins Striatum lokalisiert und in Beziehung gesetzt mit der Kataleptogenität im Tierexperiment einerseits und der Entwicklung extrapyramidal-motorischer Störungen beim Menschen andererseits (106).

Nun darf aber nicht vergessen werden, daß sich Dopamin nicht nur im Striatum, sondern vor allem auch im limbischen System findet (474). Wir werden in der Diskussion auf diesen Sachverhalt ausführlich eingehen; hier nur soviel, wie zum Verständnis der Fragestellung nötig ist.

1.5 Zur Kritik am bisherigen Konzept von den Neuroleptika:

In der Tat gab es Hinweise, daß zwischen Parkinson-syndrom und antipsychotischer Wirkung keine Korrelation bestünde (154), und die Einführung des Clozapins scheint ein weiterer Beweis zu sein, daß es zwischen antipsychotischer und extrapyramidal-motorischer Wirkqualität keinen kausalen Konnex gebe (218 460).

Dies stellt das bisherige Konzept von den "Neuroleptika", dessen Entstehungsgeschichte wir hier aufzuzeigen versuchten, nachhaltig in Frage, sodaß es am

Platze scheint, auch die bisherigen Befunde anhand einer Referenzsubstanz erneut kritisch zu überprüfen.

2.0 Fragestellung:

Dies war auch die Grundlage unserer Fragestellung: wir untersuchten den Verlauf einer standardisierten antipsychotischen Therapie mit Haloperidol bei einem Krankengut möglichst einseitlicher psychopathologischer Syndromatik in Hinblick auf:

1. Veränderungen in der Psychopathologie,
2. Ausprägung und zeitliches Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome,
3. Veränderungen im Gehalt an Metaboliten biogener Amine im Liquor cerebrospinalis

und versuchten, eine Korrelation zwischen psychopathologischen, extrapyramidalmotorischen und biochemischen Parameter zu finden, bzw. zu beweisen, daß eine solche nicht besteht*, und den Konsequenzen nachzugehen, die ein solcher Sachverhalt mit sich bringt hinsichtlich unseres Verständnisses von der Wirkweise der Neuroleptika, ihres Wirkortes, und hinsichtlich von Schizophreniehypothesen, die er tangiert.

*) Es sei in Parenthese darauf hingewiesen, daß nach POPPER sich wissenschaftliche Hypothesen **nicht verifizieren**, sondern nur falsifizieren bzw. nicht falsifizieren lassen (384). Es wäre unseres Wissens das erste Mal, daß eine solche erkenntnistheoretisch korrekter gefasste Fragestellung in einer biologisch-psychiatrischen Arbeit bewusst Verwendung findet.

3. Material und Methode

Die Studie besteht aus zwei Teilen und erstreckte sich über die Jahre 1973 und 1974.

3.1 Auswahl der Patienten:

30 psychotische Patienten der Psychiatrischen Klinik der Universität München: 14 Frauen und 16 Männer im Alter von 18.7 bis 60.6 Jahren (Durchschnittsalter 33.4 ± 10.1 Jahre) wurden untersucht.

Alle Patienten litten an einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom, wobei ätiologisch Schizophrenien im Vordergrund standen (Tabellen 6 und 7).

Patienten mit hirnganisch bedingten Störungen wurden nicht in das Programm aufgenommen.

Ebensowenig durften seit mindestens vier Wochen vor Beginn der Studie Neuroleptika, Antidepressiva oder Antiparkinsonmittel eingenommen worden sein.

3.2 Behandlung:

Je nach Schweregrad der Psychose fand die Behandlung entweder mit 8 oder 14 mg Haloperidol in täglich 3 Dosen statt (2-2-4 oder 4-4-6 mg); die einmal gewählte Dosis wurde für die Dauer der Studie beibehalten.

Während der Untersuchungen erhielten die Patienten keine anderen Medikamente mit Ausnahme von Einzeldosen von Akineton^R (Biperiden) i.v. oder i.m. im Falle von Früh dyskinesien und Chloralhydrat bei Schlaflosigkeit.

Tabelle 1

Patienten der Untersuchungsgruppe I

Patient	Alter (Jahre)	Geschl.	Dosis Ha- loperidol pro Tag	Diagnose
55/80	18,7	m	14 mg	295.3
52/25	21,6	m	14 mg	295.3
49/46	24,4	m	14 mg	295.3
48/45	24,6	w	14 mg	295.4
46/53	27,0	m	14 mg	295.3
41/87	31,7	m	14 mg	295.3
41/00	33,0	m	8 mg	295.7
40/38	33,0	m	14 mg	291.2
38/87	34,3	m	14 mg	295.3
37/70	36,5	w	14 mg	295.3
36/30	37,1	w	14 mg	295.3
36/62	37,2	w	14 mg	295.3
30/17	42,4	w	14 mg	295.6
31/10	42,7	w	14 mg	297.1
27/17	45,0	w	14 mg	296.2
27/74	46,2	m	14 mg	298.3
25/81	48,8	w	14 mg	296.7
13/66	60,3	w	14 mg	297.1
ausg. zw. jedem			13.66 ... $\pm$ 1.4	
X38/01	34,6	w		
X50/63	23,6	m		

Anfang:

N = 20, Alter: $35,2 \pm 10,6$, m=w=10,

Ende:

N = 18, Alter: $35,8 \pm 10,7$, m=w=9, Dosis: $13,6 \pm 1.4$ mg

Tabelle 7Patientengut der Gruppe II (5 Tage)

Patient	Alter	Geschl.	Dosis Ha- loperidol pro die	Diagnose
53/29	20,2	m	14 mg	295.3
51/52	23,0	m	14 mg	295.6
50/18	23,8	m	14 mg	295.7
50/08	23,8	w	14 mg	295.3
44/08	29,5	w	14 mg	295.3
43/58	30,4	m	14 mg	296.3
42/00	30,5	w	14 mg	295.3
41/44	32,5	m	14 mg	295.3
40/67	34,2	m	14 mg	291.9
23/70	50,4	w	14 mg	297.1

$N_{\text{Anfang}} = N_{\text{Ende}} = 10$, 6 Männer, 4 Frauen

Durchschnittsalter: 29,8 ~~3~~8,6 (Jahre)

3.3.0. Vorliegen:

Die Studie dauerte 15 (Gruppe I) beziehungsweise 5 Tage (Gruppe II).

3.3.1.0 Psychopathologische Dokumentation: Vor Beginn und jeweils am 5. (Gruppe II) bzw. 5., 10. und 15. Tag (Gruppe I) wurden die psychopathologischen Symptome nach dem AMF-System dokumentiert (27,47,333, 418).

3.3.2.0 Dokumentation extrapyramidalmotorischer Erscheinungen: Vom ersten Tag vor Beginn der Behandlung an erfolgte die Erhebung des extrapyramidalmotorischen Befandes nach den Untersuchungsskalen von WEBSTER (488) und SIMPSON (433) im Abstand von 2 bis 3 Tagen.

3.3.3.0 Psychoexperimenteller Teil. Unmittelbar daran anschließend erfolgte die Untersuchung von psychomotorischer Fertigkeit, Tremor und Handschrift. Diese Test erfolgten, wie die klinischen Untersuchungen, in einem ruhigen Zimmer bei guter Beleuchtung und möglichst der gleichen Tageszeit.

3.3.3.1: Zur experimentellen Testung der psychomotorischen Fertigkeit benutzten wir eine Metallplatte mit 42 Löchern von 0.5 cm Durchmesser, die auf einem Kreis von 17 cm Durchmesser im regelmäßigen Abstand von 1.27 cm angeordnet waren.

Die Patienten wurden angewiesen, eine Stahlnadel von 0.08 cm Durchmesser der Reihe nach in jedes der 42 Löcher zu stecken, ohne den Rand des Loches zu berühren.

Treffer und Fehler (= Berührung des Randes) wurden

über ein elektrisches Zählwerk registriert, die zur Ausführung der Aufgabe benötigte Zeit wurde gestoppt. Zuerst wurden die Patienten gebeten, den Versuch so genau, und dann, so rasch wie möglich durchzuführen. Ausgewertet wurden die Anzahl der Fehler bei Maximalgeschwindigkeit ($F_{(max.)}$) und die benötigte Zeit bei genauer Durchführung ($t_{willk.}$).

Die Platte war auf einem ebenen Tisch von 80 cm Höhe angebracht. Ein Drehstuhl wurde so eingestellt, daß sich der Patient in bequemer Schreibhaltung befand.

3.3.3.2: Die Tremometrie erfolgte mittels einer Metallplatte, auf welcher 5 Löcher im Durchmesser von 0,3 bis 1,0 cm angebracht waren.

Die Patienten wurden gebeten, eine Stahlnadel von 0,06 cm Durchmesser, die - je nach Händigkeit - an der Unterseite der Phalanx distalis des Zeigefingers der rechten bzw. linken Hand mit Heftpflaster fixiert worden war, für 20 Sekunden in die Mitte jeweils eines Loches zu halten; Berührung des Randes eines Loches wurde über ein elektrisches Zählwerk registriert. Ausgewertet wurden nur die Werte des 2. Loches. Die Platte wurde in vertikaler Position parallel zur Frontalebene des Patienten in seiner Schulterhöhe so angebracht, daß der Abstand Schulter - Platte etwa 60 cm betrug, wobei dann der Arm im Ellenbogengelenk gebeugt und im Handgelenk leicht palmar flektiert war und der Zeigefinger etwa senkrecht zu der Platte stand. Der Arm durfte nicht angewinkelt, sondern mußte im Schultergelenk leicht abduziert sein. Die Messung erfolgte zwei-, bei sehr differenten Er-

nissen dreimal und es wurde der Mittelwert gebildet.

3.3.3.3: Die Schriftprobe wurde etwas modifiziert nach HAASE ausgeführt (187, 190): die Patienten wurden gebeten, auf einer 15.4 x 17.8 cm großen unrandeten **Papierfläche** den Kindervers "Alle meine Entchen" in der ihnen zusagenden Geschwindigkeit wiederholt (in der Regel 3 mal) abzuschreiben.

Die beschriebene Fläche wurde ermittelt, indem wir die Länge des 2. Verses der 2. Strophe multiplizierten mit der Summe der Höhen der Einzelstrophen. Das Produkt dividierten wir durch die insgesamt zum Schreiben benötigte Zeit, sodaß sich als Quotient geleistete Fläche pro Zeit ergab.

(HAASE beschränkt sich auf die Beurteilung mit einem score von 0 bis 3; planimetrische Verfahren, die von unserem abweichen, findet man bei KNOOP (278) und STEUER (457)).

3.3.4.0 Zur Technik der Liquorentnahme und zur Bestimmung der Metaboliten im Liquor: Vor Beginn der Behandlung und am 5. (Gruppe II) bzw. 15. Tag (Gruppe I) wurde mittels punctio lumbalis liquor entnommen.

Die Patienten waren vor der Punktion nüchtern und hatten nach Möglichkeit eine 10-stündige Bettruhe eingehalten.

Die Punktion wurde um 9 Uhr vormittags durchgeführt; es wurden 11.5 ccm Liquor in vier Portionen entnommen: 0.5 - 2.0 - 2.0 - 7.0 ccm.

Die ersten drei Portionen dienten der Routinediagnostik, die letzte Portion wurde sofort in Eis gepackt

und bei -40°C eingefroren aufbewahrt.

Die Metaboliten der Monoamine im Liquor wurden fluorometrisch bestimmt: die Homovanillinsäure modifiziert nach ASHCROFT und SHARMAN (33), die 5-Hydroxyindol-essigsäure nach GERBODE (171); Einzelheiten entnehmen man ACKENHEIL et al. (3), ebenso die Bestimmungsmethode des Methoxyhydroxyphenylglykols.

3.4 Statistische Auswertung:

Zur statistischen Analyse bedienten wir uns verteilungsfreier Verfahren (86,163,220,409,483); man sehe Tabelle 3.

Bei der Auswertung der AMP-Befunde gingen wir so vor, daß wir die auf dem Bogen 3 unter "Wahn" und "Formale Denkstörungen" aufgelisteten Symptome in ihrem Ausprägungsgrad (0 für nicht vorhanden, 1, 2, 3, für leicht, mittel, schwer, und wieder 0 für nicht beurteilbar) adiierten und so einen "Wahn-Score" und einen solchen für "Formale Denkstörungen" bildeten.

Das nicht zuletzt weil eine Verlaufsanalyse Item für Item, wie sie bei der Computerauswertung des AMP-Systems erfolgt, das Datenmaterial bei der Korrelationsstatistik ins Uferlose hätte wachsen lassen.

Bei den Schätzskalen für die Extrapyramidalmotorik wurden ebenfalls nicht die Einzelitems der statistischen Analyse unterzogen, sondern (entsprechend der Literatur) der aus den Items durch Addition gebildete Score.

Tabelle 8Zur statistischen Analyse verwendete Tests

<u>Test/Autor</u>	<u>Literatur</u>
1. WILCOXON's matched pair signed rank test	(492)
2. Vorzeichentest nach DIXON und MOOD	(131)
3. Vergleich zweier unabhängiger Stichproben nach KOLMOGOROFF und SMIRNOFF	(283)
4. SPEARMAN's Korrelationskoeffi- zient	(440)
5. SPEARMAN's Korrelationskoeffizient, korrigiert für Bindungen (ties) nach KENDALL	(259)
6. Rang-Dispersionstest nach SIEGEL und TUKEY	(429)
7. U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY	(315a)

4. Ergebnisse

4.1 Psychopathologie:

Bei der Gruppe I liefen die Veränderungen der beiden "Zielsymptome" Wahn* und formale Denkstörungen* parallel: bereits nach 5 Tagen hatten beide signifikant abgenommen.

Ebenso war die weitere Abnahme signifikant (verglichen mit Tag 0).

Insgesamt war die Abnahme des Wahnes deutlicher als die der formalen Denkstörungen, doch waren diese auch zu Beginn in geringerer Ausprägung vorhanden, als jene (Tab.9, Abb.3).

Bei der Gruppe II war die Abnahme des Wahnes nach 5 Tagen signifikant, die der formalen Denkstörungen erreichte die Signifikanz nicht (Tab.10, Abb.4).

4.2 Extrapyramidalmotorik:

4.2.1.1 Bei der Gruppe I kam es innerhalb der ersten 5 Tage bei 5 von 18 Patienten insgesamt 8 mal zum Auftreten von Früh dyskinesien überwiegend in Form von Zungen-Schlundkrämpfen.

Betroffen waren 3 Männer und zwei Frauen; eine Patientin war über 50 Jahre, die anderen unter 40; bei dem jüngsten Patienten, der Früh dyskinesien bekam, waren diese am ausgeprägtesten.

Nach dem 5. Tag traten keine dyskinetischen Erscheinungen mehr auf.

4.2.1.2 Akathisie fand sich bei 4 Patienten insgesamt

* Gemeint sind hier wie im Folgenden die im AMP unter

10. Tag (1 Mann, 3 Frauen) und nicht vor dem 8. Tag. In ihrem Auftreten war sie nicht abhängig von dem Voraussgehen einer Frühdykinesie; doch schloß diese jene nicht aus.

- 4.2.1.3 Das Auftreten eines Parkin onoids schloß sich in den Skalen von WEBSTER und SIMPSON gleichermassen nieder.

Signifikant wurde die Entwicklung eines Parkinsonoids erst zwischen dem 5. und 10. Tag, nachdem also in der Psychopathologie eine entscheidende Besserung stattgefunden hatte.

Die weitere Zunahme bis zum 15. Tag war signifikant (Tab.11, Abb. 6).

Spätdykinesien traten in beiden Gruppen nicht auf.

- 4.2.2.1 Bei der Gruppe II hatten von den 10 Patienten 7 Frühdykinesien (4 Männer, 3 Frauen); ein Patient davon war über 50, die anderen unter 35 Jahren.

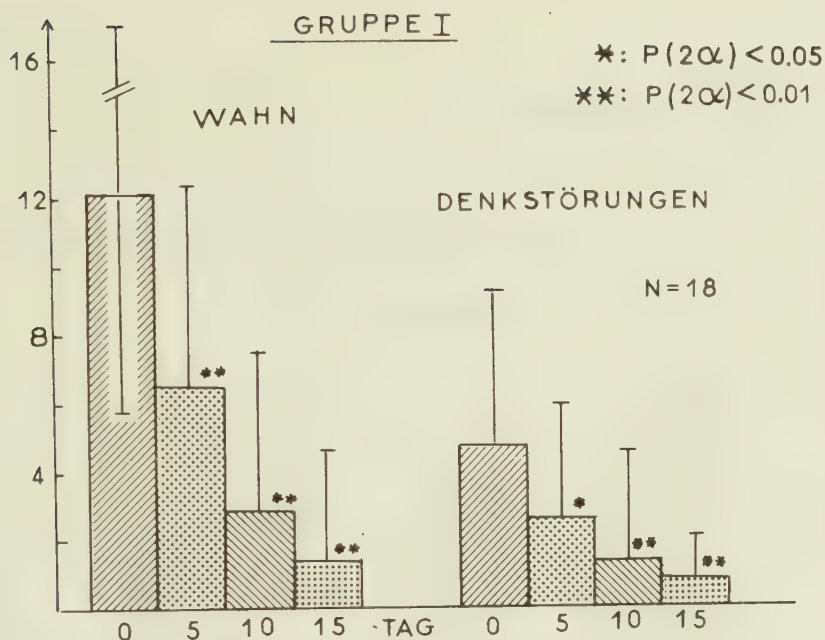
- 4.2.2.2 Nur ein Patient entwickelte Zeichen einer Akathisie.

- 4.2.2.3 Wie bei Gruppe I entwickelte sich in den 5 untersuchten Tagen kein signifikantes Parkinsonoid, bei eindeutig gebesserter Psychopathologie (Tab.12, Abb.5).

4.3 Reflexverhalten:

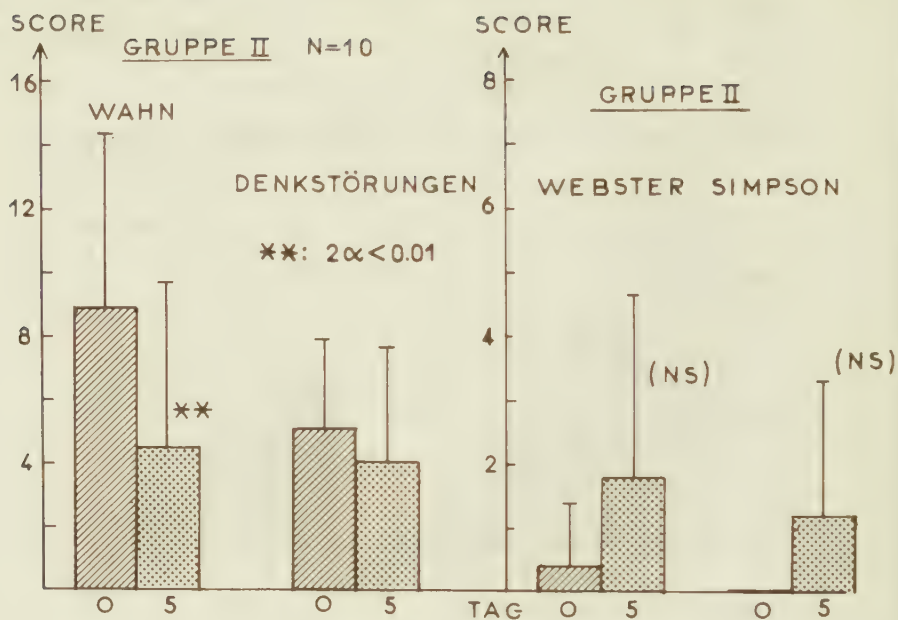
Normale Eigen- und Fremdreflexe veränderten sich in beiden Gruppen unter der neuroleptischen Therapie nicht.

diesen Überbegriffen aufgelisteten Symptome.



- Abb. 3 -

Abnahme von Wahn und Formalen Denkstörungen (im AMP-System) unter neuroleptischer Therapie (Haloperidol) über 15 Tage; die signifikanten Werte verglichen mit Tag 0 (Basiswert) im gepaarten WILCOXON-Test.



- Abb. 4 -

Abnahme von Wahn und Formalen Denkstörungen (im AMP-System) unter Haloperidol-Therapie über 5 Tage, verglichen gegen Tag 0 (Basiswert) mittels WILCOXON's gepaartem Rangtest.

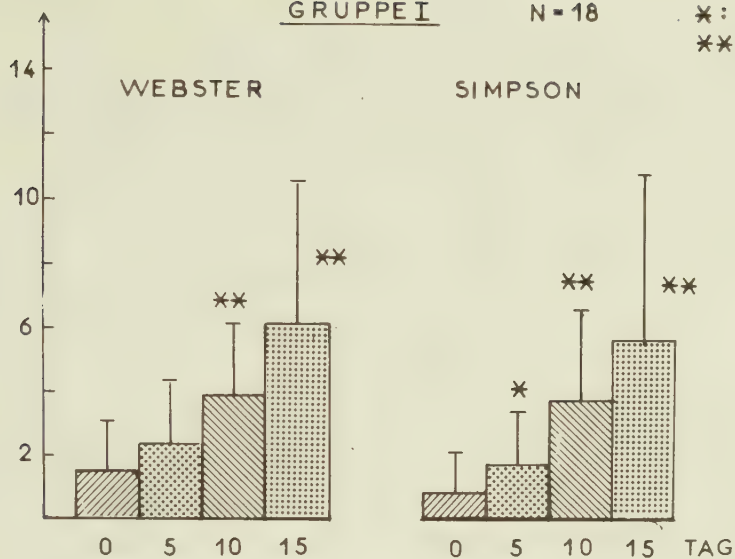
- Abb. 5 -

Entwicklung eines Parkinsonoids, gemessen in den Skalen von WEBSTER und SIMPSON, unter Haloperidol über 5 Tage (WILCOXON's signed rank test).

SCORE

GRUPPE I

N = 18

*: $2\alpha < 0.02$ **: $2\alpha < 0.01$ 

- Abb. 6 -

Entwicklung eines Parkinsonoids, gemessen in den Skalen von WEBSTER und SIMPSON, unter 15tägiger Haloperidoltherapie, die im Wilcoxon-Test signifikanten Werte verglichen jeweils mit Tag 0 (Basiswert).

Tabelle 9

Gruppe I, N = 13

Tag Wahn			Formale Denkstörungen					
o	$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX.		$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX.	
			$2\alpha <$ gegen Tag o				$2\alpha <$ gegen Tag o	
5	12.1	6.38	0.01	0.01	4.77	4.58	n.s.	0.05
10	6.5	5.82	0.01	0.01	2.61	3.36	0.01	0.01
15	2.9	4.66	0.01	0.01	1.39	3.24	0.01	0.01
15	1.39	3.29	0.01	0.01	0.03	1.29	0.01	0.01

Tabelle 10

Gruppe II, N = 10

Tag Wahn					Formale Denkstörungen				
	$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX. $2\alpha <$ gegen Tag o		$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX. $2\alpha <$ gegen Tag o		
o	8.9	5.49			4.1	2.61			
5	4.5	5.2	0.01	0.01	3.1	3.57	n.s.	n.s.	

Tabelle 11

Gruppe I, N = 16

Tag WEBSTER-Skala				SIMPSON-Skala				
o	$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX.		$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX.	
	$2\alpha <$ gegen Tag o		$2\alpha <$ gegen Tag o					
5	1.50	1.54	0.05	0.1	0.83	1.29	n.s.	0.02
10	2.39	1.77	0.05	0.01	1.78	1.63	0.01	0.01
15	3.69	2.27	0.01	0.01	3.27	2.89	0.01	0.01
15	6.17	4.45	0.01	0.01	5.07	5.19	0.01	0.01

Tabelle 12

Gruppe II, N = 10

Tag WEBSTER-Skala				SIMPSON-Skala			
$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX. $2\alpha <$ gegen Tag 0		$\bar{x}$	s	DIXON WILCOX. $2\alpha <$ gegen Tag 0	
0 0.4	0.97			0.	0.		
5 1.8	2.9	n.s.	n.s.	1.2	2.1	n.s.	n.s.

Tabelle 13

Tag $\bar{x}$	s	Tag	0/5	0/10	0/15	5/10	5/15	10/15
0 32.65	29.64	DIXON-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5 28.08	16.87	MOOD	($2\alpha <$)					
10 32.06	18.07	WILCO-	n.s.	n.s.	n.s.	0.1	0.02	n.s.
15 38.48	20.11	XON	($2\alpha <$)					

Gruppe I, N = 17, TREMOR

Tabelle 14

Gruppe I, N = 17, PSYCHOMOTORISCHE FERTIGKEIT

Tag $\bar{x}$	s	Tag	0/5	0/10	0/15	5/10	5/15	10/15
0 26.54	12.82	DIXON-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5 22.08	9.41	MOOD	($2\alpha <$)					
10 29.52	15.57	WILCO-	n.s.	n.s.	n.s.	0.02	0.05	n.s.
15 31.12	17.59	XON	($2\alpha <$)					

Tabelle 15

Gruppe I, N = 17, $t_{\text{willk.}}$

Tag $\bar{x}$	s	Tag	0/5	0/10	0/15
0 31.36	4.75	DIXON-	0.01	0.01	0.02
5 27.03	4.27	MOOD	($2\alpha <$)		
10 26.38	5.52	WILCO-	0.01	0.01	0.05
15 27.31	7.71	XON	($2\alpha <$)		

5

Von den Primitivreflexen traten unter der Behandlung der Glabellareflex und der orbicularis-oris-Reflex vermehrt auf; nicht so im Gegensatz zu hirnorganischen Patienten (421) der Palmomentalreflex.

4.3.2.1 Bei der Gruppe I kam es bei 3 Patienten am 3., 5. und 12. Tag zum Auftreten eines positiven orbicularis oris-Reflexes, der bis zum Ende der Studie persistierte.

Bei 6 Patienten wurde der Glabella-Reflex positiv, im frühesten Fall nach dem 2., sonst zwischen dem 5. und 14. Behandlungstag.

In 5 Fällen persistierte dieser Reflex bis zum Ende der Studie, in einem Fall wurde er nach 2 Tagen wieder negativ.

4.3.2.2 Bei der Gruppe II traten beide Primitivreflexe, die ja im Zusammenhang mit dem Parkinsonoid zu sehen sind (179, 266, 272, 355, 486), nicht auf.

2 Patienten hatten hier einen positiven Palmomentalreflex, der sich in beiden Fällen unter der neuroleptischen Therapie verlor.

Das Auftreten sonstiger pathologischer Reflexe war nur in einem Fall (Pat. 30/10, Gruppe I) zu vermerken.

Hier kam es am 7. Tag zu ausgeprägten Myokymien an beiden Oberschenkeln und am 9. Tag zu einem beiderseits positiven gekreuzten Adduktorenreflex ohne sonstige neurologische Zeichen.

Gleichzeitig damit entwickelte sich eine starke Ak-

thisie, die mit den oben beschriebenen Phänomenen unter Basisreduktion verschwand.

4.4 Psychoexperimentelle Ergebnisse:

4.4.1 Gruppe I:

Der Tremor nahm bei der Gruppe I von Tag 0 auf Tag 5 zunächst ab, dann gegen den Tag 15 wieder zu (Abb.7).

Wählt man den Tag 0 als Basiswert, so ist seine Zunahme nicht signifikant; anders, wählt man Tag 5 als Basis (Tab.13).

Einen ähnlichen Verlauf zeigte die als Maß für die "psychomotorische Fertigkeit" gewählte Anzahl der Fehler auf der Metallplatte bei maximaler Geschwindigkeit (Abb.7, Tab.14).

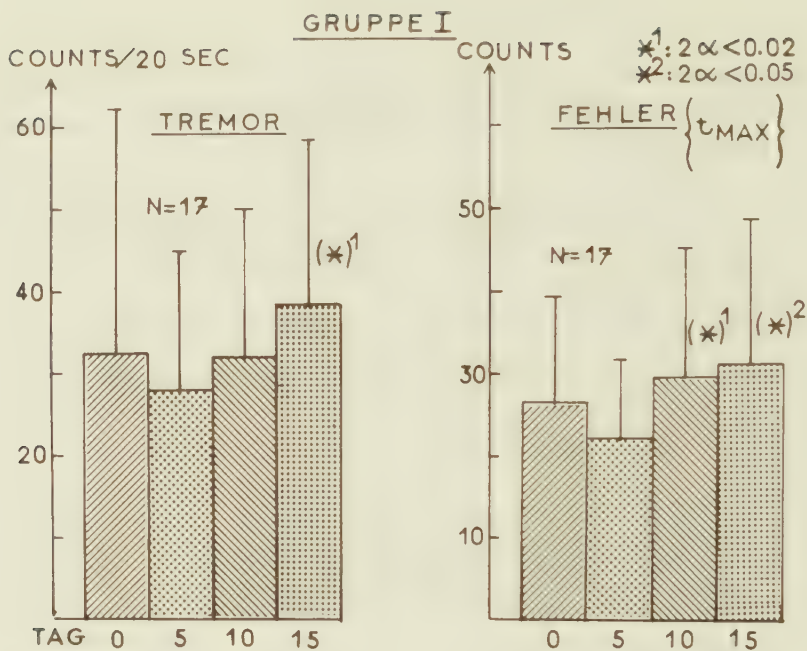
Auffällig ist, daß die willkürlich für diesen Test zu wählende Zeit ($t_{\text{willk.}}$) trotz der Entwicklung eines Parkinsonoids abnimmt (Abb.8, Tab.15)

Die Abnahme der pro Zeit beschriebene Fläche (Schrift) wurde erst nach dem 10., im Vergleich vom 0. gegen den 15. Tag signifikant (Abb.8, Tab.16)

4.4.2 Gruppe II:

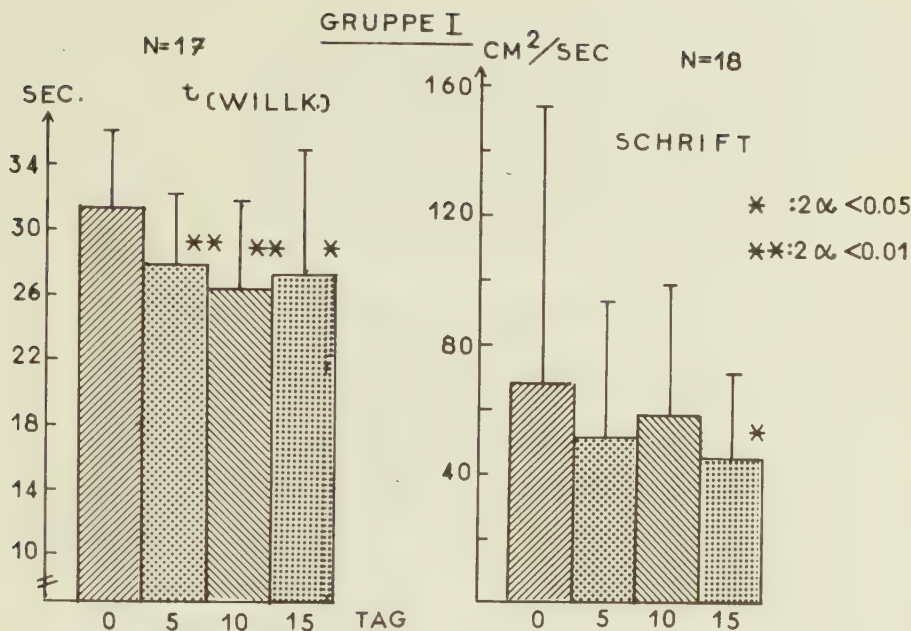
Bei der Gruppe II lagen nur von vier Patienten experimentelle Daten vor, sodaß sich eine statistische Analyse nicht durchführen ließ.

4.5 Metaboliten biogener Amine im Liquor: (Tab.17)



- Abb. 7 -

Entwicklung von Tremor und Fehlerhäufigkeit bei Maximalgeschwindigkeit unter 15tägiger Haloperidoltherapie; die signifikanten Werte (WILCOXON-Test) verglichen hier mit Tag 5! Im Vergleich mit Tag 0 keine signifikanten Veränderungen.



- Abb. 8 -

Entwicklung der zur Testlösung benötigten Zeit ($t_{will.}$) und der Schriftprobe (in pro Zeiteinheit beschriebener Fläche) unter 15tägiger Haloperidoltherapie; die im WILCOXON-Test signifikanten Werte verglichen jeweils mit Tag 0 (Basiswert).

Tabelle 16

Gruppe I, N = 18, SCHRIFFT

Tag	$\bar{x}$	s	DIXON	WILCOXON
0	30.3	22.1	gegen Tag 0 (Faxis)	
5	20.6	42.1	n.s.	n.s.
10	50.5	40.1	n.s.	n.s.
15	42.1	26.2	n.s.	$2\alpha < 0.05$

Tabelle 17

Gruppe I, Metaboliten biogener Amine (ng/ml)

	N	Tag 0		Tag 15		WILCOXON
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	Tag 0/15
HVA	16	30.2	25.6	40.2	33.2	n.s.
5-HIAA	16	25.0	17.2	23.2	10.2	n.s.
MHPG	13	6.03	5.25	12.0	5.4	$2\alpha < 0.01$

Gruppe II, Metaboliten biogener Amine

	N	Tag 0		Tag 5		WILCOXON
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	Tag 0/5
HVA	9	30.6	10.5	27.7	32.1	$2\alpha < 0.01$
5-HIAA	9	20.0	12.2	29.1	10.7	n.s.
MHPG	9	10.3	5.4	6.9	3.5	n.s.

Der Hauptmetabolit des Dopaminstoffwechsels, die Homovanillinsäure (HVA)* war bei der Gruppe I am 15. Tag mit 48.2 ± 3.2 ng/ml nur um 30% höher als der Basalwert mit 36.9 ± 25.6 ng/ml (Abb.9)

Die aus dem Serotoninstoffwechsel stammende 5-Hydroxy-Indoleessigsäure (5-HIAA) nahm gering ab von 25.6 ± 17.2 ng/ml auf 23.9 ± 15.5 ng/ml (Abb.9).

Die Veränderung der Konzentration beider Metaboliten war nicht statistisch signifikant.

Das 3-Methoxy-4-Hydroxy-phenylglykol (MPG), das aus dem Noradrenalinstoffwechsel des ZNS stammt, stieg von 8.03 ± 6.25 ng/ml auf 11.23 ± 6.3 ng/ml ($2\alpha < 0.02$ in Wilcoxon's gepaartem Vorzeichenrangtest, Abb. 10)

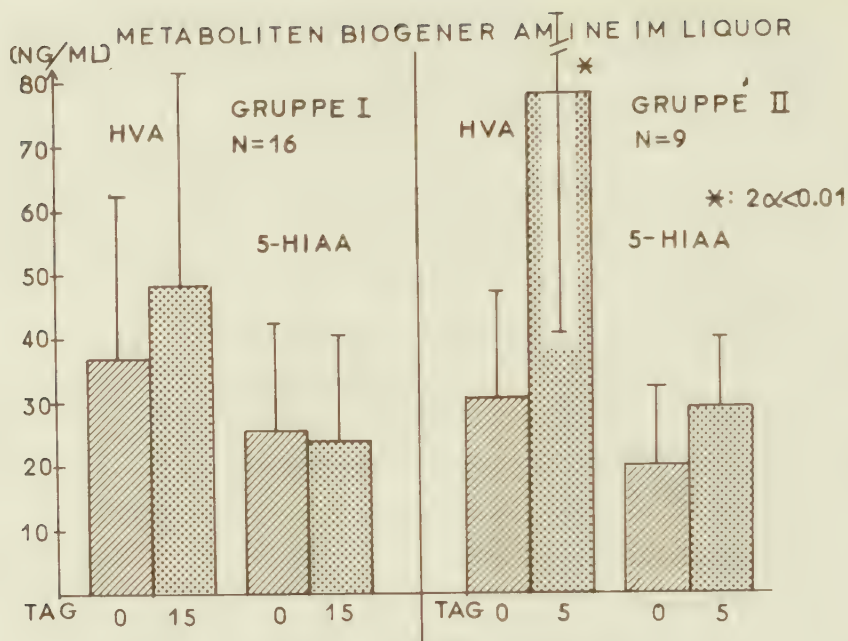
Da der Anstieg der HVA wesentlich geringer war, als wir auf Grund tierexperimenteller Daten erwartet hatten schlossen wir die Studie mit der klinisch vergleichbaren Gruppe II an, die am 5. Tag wiederpunktiert wurde, um der Möglichkeit einer Toleranzentwicklung des Catecholaminstoffwechsels nachzugehen.

Dabei fand sich ein Anstieg der HVA um über 150% von 30.6 ± 16.5 ng/ml auf 77.7 ± 37.1 ng/ml (Abb.9).

Die 5-HIAA war zu diesem Zeitpunkt von 20.0 ± 12.2 ng/ml auf 29.1 ± 10.7 ng/ml angestiegen (Abb.9).

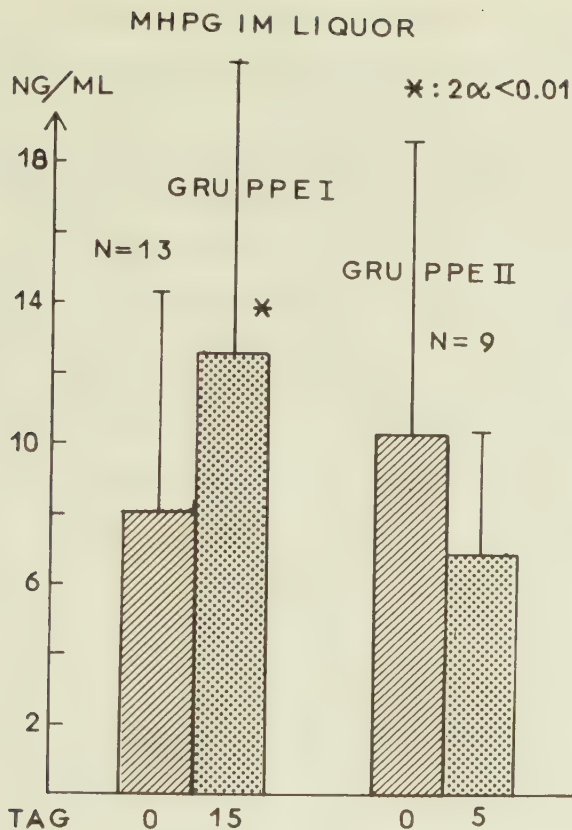
Das MPG fiel von 10.3 ± 8.4 ng/ml auf 6.9 ± 3.5 ng/ml (Abb.10).

*) Zum Überblick über den Monoaminstoffwechsel sei auf die Abbildungen 13 und 14 verwiesen



- Abb. 9 -

Konzentration der Metaboliten biogener Amine im Liquor unter Haloperidoltherapie (Gruppe I: 15 Tage bis zur Zweitpunktion, Gruppe II: 5 Tage bis zur Zweitpunktion); verglichen jeweils der Wert zum Zeitpunkt der 2. Punktion mit dem der Erstpunktion (Tag 0 = Basiswert). HVA = Homovanillinsäure; 5-HIAA = 5-Hydroxy-indoleessigsäure.



Konzentration des 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykols (MHPG) im Liquor unter Therapie mit Haloperidol (Gruppe I über 15, Gruppe II über 5 Tage) im statistischen Vergleich (WILCOXON's paired signed rank test) jeweils des Wertes zum Zeitpunkt der Zweitpunktion (Tag 15 bzw. Tag 5) mit dem zum Zeitpunkt der Erstpunktion (Tag 0 = Basiswert).

4.6 Korrelationsanalyse der einzelnen Parameter:

Um den möglichen Zusammenhang zwischen psychopathologischen und extrapyramidalmotorischen Veränderungen zu überprüfen und der Frage nachzugehen, ob ein Zusammenhang sich auch zwischen diesen und den Veränderungen biochemischer Parameter finden lasse, untersuchten wir mittels des verteilungsfreien SPEARMAN'schen Korrelationskoeffizienten r_s die wechselseitige Beziehung zwischen den Zielsymptomen im AMP einerseits, der SIMPSON-Skala und den psychoexperimentellen Befunden, sowie den Hauptmetaboliten im Liquor andererseits (Tab.18 bis 24).

Es korrelierte bei der Gruppe I lediglich eine Abnahme von $t_{willk.}$ mit einer Zunahme von F_{max} im Vergleich von Tag 0 auf Tag 10 ($2\alpha < 0.01$); ebenso, im Vergleich von Tag 0 mit Tag 10, die Zunahme in der SIMPSON-Skala mit der des Tremors ($2\alpha < 0.05$).

Weiters, im Vergleich von Tag 5 mit Tag 10, Abnahme von $t_{willk.}$ mit der des Wahnes ($2\alpha < 0.05$), sowie Zunahme des Parkinsonoids in der SIMPSON-Skala mit der des Tremors ($2\alpha < 0.01$).

Bei der Gruppe II fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 18

Gruppe 1, Korrelationskoeffizient, Tag 0 auf Tag 5

	SIMPSON↑	TREMOR↑	F(max.)↑	SCHRIFT↓	t.willk.↓	
<u>WAFN</u> ↓	0.04572 n.s. 18	-0.3005 n.s. 17	0.2153 n.s. 17	-0.0367 n.s. 18	0.08823 n.s. 17	r_s 2α N
<u>SIMPS</u> ↑		0.37139 n.s. 17	0.0386 n.s. 17	-0.2533 n.s. 18	0.4008 <0.1 17	r_s 2α N
<u>TREMOR</u> ↑			-0.4265 <0.1 17	-0.1415 n.s. 17	0.37132 n.s. 17	r_s 2α N
<u>F(max)</u> ↑				-0.1820 n.s. 17	0.3174 n.s. 17	r_s 2α N
<u>SCHRIFT</u> ↓					-0.1440 n.s. 17	r_s 2α N

r_s = SPEARMAN's Korrelationskoeffizient (bei Bindungen korrigierter Wert)

Tabelle 19

Gruppe I, Korrelationskoeffizient, Tag 0 auf 10

	SIMPSON↑	PREMOR↑	F(max.)↑	SCHRIFT↓	t _{willk.} ↓	
<u>JAHR</u> ↓	0.07553 n.s. 18	-0.1023 n.s. 17	0.1994 n.s. 17	0.2500 n.s. 18	-0.1440 n.s. 17	r _s 2α N
<u>SIMPS.</u> ↑		* 0.57179 <u><0.05</u> 17	0.3321 n.s. 17	0.0832 n.s. 17	0.43127 n.s. 17	r _s 2α N
<u>PREMOR</u> ↑			0.2092 n.s. 17	0.0018 n.s. 17	0.4448 n.s. 17	r _s 2α N
<u>F(max.)</u> ↑				-0.2286 n.s. 17	*** 0.7448 <u><0.01</u> 17	r _s 2α N
<u>SCHRIFT</u> ↓					-0.3842 n.s. 17	r _s 2α N

r_s = SPEARMAN's Korrelationskoeffizient (bei Bindungen korrigierter Wert)

Tabelle 2o

Gruppe 1, Korrelationskoeffizient, Tag 5 auf 1o

	SIMPSON↑	TREMOR↑	F(max.)↑	SCHRIFT↓	t _{will} ↓	
<u>WAHI</u> ↓	-0.286 n.s. 18	0.1293 n.s. 17	0.4397 n.s. 17	0.0072 n.s. 17	* 0.7392 <u><0.05</u> 17	r _S 2α n
<u>SIMPS.</u> ↑		** 0.6641 <u><0.01</u> 17	0.09497 n.s. 17	0.0583 n.s. 17	-0.103 n.s. 17	r _S 2α n
<u>TREMOR</u> ↑			0.1153 n.s. 17	-0.0184 n.s. 17	0.06027 n.s. 17	r _S 2α n
<u>F(max.)</u> ↑				-0.1403 n.s. 17	0.3591 n.s. 17	r _S 2α n
<u>SCHRIFT</u> ↓					-0.2770 n.s. 17	r _S 2α n

r_S = SPEARMAN's Korrelationskoeffizient (bei Bindungen korrigierter Wert)

Tabelle 21

Gruppe I, Korrelationskoeffizient, $n = 17$

	SIMISON↑	TREMO↑	F(max.)↑	SCHRIF↓	WARI↓	
WARI↓	-0.1527 n.s. 18	-0.1912 n.s. 17	0.4199 <0.1 17	0.0027 n.s. 18	0.1177 <0.1 17	r_s 2α N
SIMPS.↑		0.2684 n.s. 17	0.2512 n.s. 17	0.1192 n.s. 17	-0.4252 <0.1 17	r_s 2α N
TREMO↑			0.0594 n.s. 17	-0.1003 n.s. 17	-0.4798 <0.1 17	r_s 2α N
F(max.)↑				0.1394 n.s. 17	0.10417 n.s. 17	r_s 2α N
SCHRIFT↓					-0.2053 n.s. 17	r_s 2α N

r_s = SPEARMAN's Korrelationskoeffizient (bei Bindungen der korrigierte Wert)

Tabelle 22

Gruppe I, Korrelationskoeffizient, Tag 10 auf 15

	SIMPSON↑	TREMOR↑	F(max.)↑	SCHRIFT↓	t _{willk.} ↓	
<u>WAHN</u> ↓	0.1935 n.s. 18	-0.1861 n.s. 17	0.02574 n.s. 17	0.3963 n.s. 18	0.1060 n.s. 17	r _S 2α N
<u>SIMPS.</u> ↑		0.0074 n.s. 17	0.3303 n.s. 17	0.4092 n.s. 18	-0.1599 n.s. 17	r _S 2α N
<u>TREMOR</u> ↑			0.03431 n.s. 17	-0.1636 n.s. 17	-0.0815 n.s. 17	r _S 2α N
<u>F(max.)</u> ↑				-0.0602 n.s. 17	-0.0006 n.s. 17	r _S 2α N
<u>SCHRIFT</u> ↓					-0.2098 n.s. 17	r _S 2α N

r_S = SPEARMAN'S Korrelationskoeffizient (bei Bindungen der korrigierte Wert)

Gruppe I. Korrelationskoeffizient, Tag 0 auf Tag 15.

WAHN ↓	SIMPSON ↑	TREMOR ↑	F(max.) ↑	SCHRIFT ↓	t _{willk.} ↓	HVA ↑	5-HIAA ↑	MHPG ↑	r _s 2α N
	o. 1847 n.s. 18	-o. 4502 n.s. 17	o. 38113 n.s. 17	o. 06295 n.s. 18	o. 13971 n.s. 17	o. 08603 n.s. 15	o. 4044 n.s. 16	o. 4286 n.s. 13	r _s 2α N
	<u>SIMPSON</u> ↑	o. 2862 n.s. 17	o. 44 n.s. 17	o. 2611 n.s. 18	-o. 07536 n.s. 17	o. 04412 n.s. 16	-o. 2147 n.s. 16	-o. 1305 n.s. 13	r _s 2α N
		<u>TREMOR</u> ↑	-o. 04341 n.s. 17	o. 1164 n.s. 17	-o. 1771 n.s. 17	-o. 4041 n.s. 15	-o. 2089 n.s. 15	-o. 3549 n.s. 12	r _s 2α N
			<u>F(max.)</u> ↑	o. 1930 n.s. 17	o. 3378 n.s. 17	o. 02768 n.s. 15	o. 1393 n.s. 15	o. 2238 n.s. 12	r _s 2α N
				<u>SCHRIFT</u> ↓	-o. 1129 n.s. 17	-o. 2919 n.s. 16	o. 1340 n.s. 16	o. 2860 n.s. 13	r _s 2α N
					<u>t_{willk.}</u> ↓	o. 0893 n.s. 15	o. 3741 n.s. 15	o. 05339 n.s. 12	r _s 2α N

HVA ↑	5-HIAA ↑	MHPG ↑	r _s 2α N
-o. 2654 n.s. 16	-o. 1209 n.s. 13	-o. 1209 n.s. 13	r _s 2α N
<u>5-HIAA</u> ↑	-o. 2033 n.s. 13	-o. 2033 n.s. 13	r _s 2α N

Tabelle 24

Gruppe II, Korrelationskoeffizient, Tag 0 gegen 5

	SIMPSON↑	HVA↑	5-HIAA↑	MPG↑	
<u>WAHN</u> ↓	-0.1242 n.s. 10	-0.5542 n.s. 9	0.3125 n.s. 9	0.3625 n.s. 9	r_s 2α N
<u>SIMPSON</u> ↑		0.1583 n.s. 9	0.4657 n.s. 9	-0.0417 n.s. 9	r_s 2α N
<u>HVA</u> ↑			0.0333 n.s. 9	-0.3333 n.s. 9	r_s 2α N
<u>5-HIAA</u> ↑				0.4166 n.s. 9	r_s 2α N

r_s = SPEARMAN's Korrelationskoeffizient (bei Bindungen der korrigierte Wert)

5. Diskussion

Ziel unserer Fragestellung war also die Untersuchung des Verlaufes einer antipsychotischen Therapie mit Haloperidol bei paranoid-halluzinatorischem Syndrom und die Nachprüfung eines möglichen Zusammenhanges in der Veränderung der einzelnen Parameter hinsichtlich Psychopathologie, EPS und Monoaminstoffwechsel, sowie die Erörterung der Konsequenzen, die dieser Zusammenhang oder seine Widerlegung mit sich bringt für unser Verständnis der Wirkweise von Neuroleptika und die von ihm tangierten biologischen Schizophreniehypothesen.

5.1 Psychopathologie

Unsre Patienten waren so ausgewählt, daß beide Gruppen vom klinischen Standpunkt aus vergleichbar waren: in beiden Fällen war, neben vorausgegangener Medikamentenfreiheit, das Auswahlkriterium ein nicht hirnorganisch bedingtes paranoid-halluzinatorisches Syndrom mit seinen Zielsymptomen (FREYHAN (159)) für den Einsatz von Neuroleptika (53) und als bevorzugtes Indikationsgebiet für Haloperidol (130, 152, 299, 432).

Für eine Patientenauswahl auf Syndromebene war für uns maßgebend, daß die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie meist ebenfalls auf Syndromebene stattfindet, da die Entscheidung über die Behandlung oft auf Grund des psychopathologischen Querschnittes und seiner Akuität gefällt werden muß, auch

wenn die Syndromgenese zunächst unklar bleibt, und, zum anderen, eine ursachengerichtete Pharmakotherapie nicht möglich ist, solange die "Ursache" z.B. einer schizophrenen Psychose unbekannt bleibt und uns keine psychosespezifischen, sondern allein syndromgerichtete Pharmaka zur Verfügung stehen.

Ebensowenig ist das von uns benutzte AMP-System in der Lage, z.B. "Schizophrenie" zu messen, es erfasst lediglich Syndrome in ihrer Intensität (46,47).

Auch eine Patientenauswahl nach SCHNEIDER's "Symptomen ersten Ranges" (424), wie sie BOWERS traf (65), wäre in ihrer Brauchbarkeit dadurch eingeschränkt, daß sich diese Symptome ersten Ranges auch bei einem Viertel depressiv Erkrankter finden (93).

Weiters gingen wir von der Vorstellung aus, daß einem verhältnismäßig einheitlichen psychopathologischen Syndrom mit gutem Ansprechen auf eine einheitliche Therapie vielleicht auch eine einheitliche pathophysiologische Endstrecke hinsichtlich des Biochemismus zu Grunde liegen könnte.

5.1.3 Klinische Wirkung von Haloperidol

Die Wirkung der neuroleptischen Therapie mit Haloperidol war, wie zu erwarten (130,152,299,432), gut. Bei der Gruppe II schied kein Patient aus, bei der Gruppe I von 20 Patienten 2, wobei einer nach 3 Tagen bei leicht gebesserter Psychopathologie gegen ärztlichen Rat die Klinik verließ, der andere wegen Nichtansprechens auf Haloperidol auf ein anderes Neuroleptikum umgesetzt werden mußte.

Wir wollen beide als Therapieversager führen und hätten dann von 30 Patienten (I plus II) 2, bei denen Haloperidol nicht wirkte ("6.6 %"). LAPOLLA und NASH (299) fanden bei - allerdings länger hospitalisiertem Krankengut unter 140 Untersuchten 12 mal geringe oder ausbleibende Besserung (8.6%).

Wie wir zeigten, nahm das Symptom "Wahn" in beiden Gruppen innert 5 Tagen signifikant ab, nicht hingegen bei Gruppe II das der "formalen Denkstörungen", das jedoch, verglichen mit dem Wahn, zu Beginn bereits in wesentlich geringerer Ausprägung vorhanden war, so daß sich eine erfolgte Besserung auch nicht so deutlich niederschlagen konnte.

Bei der Gruppe I nahm der Wahn auch im weiteren Verlauf signifikant ab; Gruppe II wurde nur über 5 Tage verfolgt.

5.2 Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen

5.2.1. Analyse von Ausprägungsgrad und Verlauf im Vergleich mit der Literatur

Reaktionen seitens des EPS unter neuroleptischer Therapie sind, wie schon in der Einleitung erwähnt, in der Reihenfolge ihres häufigsten zeitlichen Auftretens: die Frühdyskinesie, das Parkinsonoid, die Akathisie und die Spätdyskinesie, die in unserem Material nicht vorkam. Es sei auch auf die Übersicht in Tabelle 3 verwiesen.

Frühdyskinesien kamen in beiden Gruppen häufiger vor,

als es nach der Literatur zu erwarten gewesen wäre (37,141,196,414,470): in Gruppe I 5 von 18 ("27.7 %"), in Gruppe II 7 von 10 Patienten.

Die in der Literatur erwähnte maximale Häufigkeit ist 28 % (470). Es ist aber, um Aussagen über die Häufigkeit eines solchen Merkmals in einer behandelten Population zu treffen unsere Fallzahl sicher zu gering; weiters ist zu bedenken, daß das Durchschnittsalter unserer Patienten verhältnismäßig nieder war:

Gruppe	n	$\bar{x}$	s	$\bar{x}^2$	D
I	18	35.8	10.7	35.4	36
II	10	29.8	8.6	29.95	28.3

Daß Jugendliche bevorzugt zu paroxysmalen Dyskinesien neigen, ist bekannt (36).

Eine genetische Prädisposition ist sicher zu diskutieren; so fanden PFEIFFER et al. (366) unter Fluphenazin bei deutschen Patienten 11.2 % Frühdyskinesien, während bei indonesischen Patienten solche Erscheinungen völlig fehlten.

Daß nach dem 5. Tag keine Dyskinesien mehr auftraten, entspricht der Literatur (35,37,188).

Sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch des zeitlichen Auftretens von Akathisie stimmten unsere Ergebnisse mit der Literatur überein (35,116,324,388).

Die Literaturangaben über die Häufigkeit eines Parkinsonoids divergieren von 9 % (37) bis maximal 66 % (141,324).

Es tritt durchschnittlich nach 2 bis 3 Wochen auf

(35).Damit stimmt überein,daß es in unserem Material sowohl in Gruppe I, wie auch II innerhalb der ersten 5 Tage nicht zu der Entwicklung eines signifikanten Parkinsonoids kam.

Verglichen mit dem Basiswert (Tag 0), wurde das Parkinsonoid erst gegen den 10.Tag relevant (Gruppe I, $2\alpha < 0.02$) und nahm gegen den 15.Tag weiter zu (Abb.6, Tab. 11).

5.2.2 Psychoexperimentelle Erfassung neuroleptischer Begleitwirkungen:

Die Methoden zur Quantifizierung des Parkinsonoids und zur Analyse feinmotorischer Veränderungen sind Legion.

In den meisten Fällen erfordern sie großen apparativen Aufwand und ein gewisses Maß an Kooperation seitens des Patienten (416).

Der Rigor wird mechanographisch (416) oder elektromyographisch registriert, wobei man sich entweder der Myointegration bedient (169), oder der Tatsache, daß die silent period beim Parkinsonsyndrom verlängert ist (128, 320) und ihr eine Phase pathologischer Rhythmisierung folgt (320).

Nach anderen Autoren scheint jedoch die Dauer der silent period weniger mit dem Rigor, als mit dem Tremor korreliert zu sein (322).

H-Reflex-Studien wurden in der letzten Zeit ebenfalls durchgeführt (323, 176).

Zur Registrierung des Tremors liegt ebenfalls eine Vielzahl von Methoden vor.

Im einfachsten Fall sind Verrichtungen vorzunehmen, die durch den Tremor erschwert werden, wie die von uns verwendete Lochschablone oder analoge Verfahren (2,83,174,453); eine direkte Erfassung ist mit dem EMG möglich (24,75,452,472).

Auf eine mögliche Beziehung zwischen Tremor und silent period wurde bereits hingewiesen (322).

In letzter Zeit werden auch piezoelektrische Akzelerometer zur Tremorregistrierung herangezogen (4).

Schwierig ist die Objektivierung der Akinese.

Zum Teil wird sie wohl in die indirekten Verfahren zur Tremormessung eingehen.

Wir werden sie wohl bei der Fehlerzahl beim "tapping" unter Maximalgeschwindigkeit (F(max.)) erfassen.

Einen ausführlichen Überblick über psychodiagnostische Möglichkeiten beim Parkinsonsyndrom gibt BOTTENBERG (64).

Über die Mikrographie bei cerebralen Störungen hat PICK bereits 1903 berichtet (367), beim postencephalitischen Parkinsonsyndrom beschrieb sie FROMENT 1921 (161); FOERSTER diskutierte 1921 als erster das Striatum als anatomisches Substrat (157).

Elektronische Messung der Graphomotorik beschrieben MEIER et al. (327).

Daß wir uns Angesichts der Vielzahl elaborierter Methoden auf wenige und vergleichsweise primitive beschränkten, hat seinen Grund vor allem darin, daß

dem akut psychotischen Patienten nur ein Minimum an Apparatur zugemutet werden kann; so gelang es uns bei nahezu allen Patienten, die Notwendigkeit der (immerhin unangenehmen) punctio lumbalis einsehbar zu machen, während die apparativen Messungen nicht selten wahnhaft verarbeitet wurden und es sich insgesamt als sehr schwierig erwies, die Kranken zur Mitarbeit zu motivieren. Wird jedoch z.B. der Tremor mit einem leicht durchschaubaren Gerät, wie der Lochschablone, gemessen, gelingt es dann doch oft, dem Patienten klar zu machen, daß damit der Tremor und sonst nichts gemessen wird.

Dennoch sollten wir uns nicht darüber hinwegtäuschen, daß die von uns verwendete Art der Tremometrie ein recht grobes Instrument ist (145), sodaß wir die damit gewonnenen Ergebnisse nur mit aller Vorsicht interpretieren sollten.

Wie schon erwähnt, ist bei unserer Versuchsanordnung die Zunahme des Tremors unter neuroleptischer Behandlung nicht signifikant. Der Tremor sinkt im Gegenteil von Tag 0 auf Tag 5 sogar ab.

Erst gegen diesen Wert ist die Zunahme nach Tag 10 und Tag 15 signifikant.

Als Erklärung könnte man in Betracht ziehen, daß die durch die Psychose bedingte innere Unruhe sich unter anderem auch als Tremor äußert und sich somit zwei Vorgänge überkreuzen: die Abnahme des "psychotischen Tremors" und die Zunahme des neuroleptisch induzierten Tremors. Eine Differenzierung beider Tremorformen leistet unser Gerät nicht; u.U. wäre eine elektro-

myographische Unterscheidung; möglich (452).

Es wäre also nicht undenkbar, daß sich diese Ergebnisse anders darstellten, wenn man die Tremorgenese, sei es elektromyographisch, sei es mit einem der neueren Verfahren (145), nach Innervationsmuster oder nach Frequenz, berücksichtigen könnte.

Ähnlich, wie der Tremor verhielt sich die Anzahl der Fehler, die beim "tapping" auf der Messplatte bei maximaler Geschwindigkeit gemacht wurden ($F_{(max.)}$). Auch hier kam es zunächst zu einer Abnahme.

Im Vergleich mit Tag 0 (Basiswert), war die Zunahme der Fehler auch nach Tag 10 und Tag 15 nicht signifikant; anders wenn man, der oben angeführten Argumentation folgend, daß sich auch hier, wie beim Tremor, zwei verschiedene Vorgänge überschneiden, sodaß die psychotisch bedingte Unfähigkeit oder Schwierigkeit, sich zu konzentrieren, den Meßwert von Tag 0 verfälsche, jenen von Tag 5 - wenn sich die Psychopathologie also schon gebessert hat - als "Basiswert" nimmt.

Auffällig ist auch, daß die Zeit, die für das "tapping" bei der Ausführung, die so genau wie möglich zu erfolgen hatte ($t_{willk.}$), gewählt wurde, trotz der Entwicklung eines Parkinsonoids abnimmt. (Abb. 8, Tab. 15).

Es mag dies ein Lerneffekt sein; andererseits wäre es möglich, daß die Abnahme psychotischer Konzentrationsstörungen sich stärker niederschlägt, als die Zunahme von Rigor und Akinese (Korrelation von Tag 0 auf Tag 15 mit der SIMPSON-Skala -0.07536 , mit der Abnahme des Items Konzentrationsstörung im AMP $r_s = 0.4148$,

beides nicht signifikant).

Grundsätzliche Zweifel müssen angemeldet werden an der Brauchbarkeit der Schriftprobe auch bei der doch sehr viel genaueren planimetrischen Auswertung, wie wir sie vornahmen.

Signifikant wurde eine objektive Veränderung im Schriftbild erst zwischen dem 10. und 15. Tag, wenn sich ein signifikantes Parkinsonoid längst entwickelt hatte, sodaß keine Rede davon sein kann, daß "feinmotorische" Veränderungen dem Parkinsonoid vorausgingen und auch die Indikatorfunktion (vgl. Einleitung) eingeschränkt erscheint, da ein deutlicher antipsychotischer Erfolg ja schon lange erzielt worden war, ehe sich Veränderungen in der Handschrift bemerkbar machten.

Von den von uns untersuchten Primitivreflexen verstehen sich glabella- und orbicularis oris-Reflex, wie schon erwähnt, als Zeichen des Parkinsonoids (179, 266, 272, 359, 486), sodaß ihr Auftreten unter Neuroleptika nicht weiter verwundert.

Für den in Gruppe II bei Patienten am Beginn der Studie bestehenden Palmomentalexreflex und dessen Normalisierung unter der neuroleptischen Therapie haben wir keine Erklärung, zumal es sich um junge Kranke ohne Anhalt für eine Hirnschädigung handelte.

Der in Gruppe I bei einer Patientin auslösbare gekreuzte Adduktorenreflex wäre als Dekompensationsphänomen seitens des ZNS unter Neuroleptika, etwa im Sinne HELMCHEN's und HIPPIUS' (205a) zu deuten.

5.2.3 Pathophysiologische Grundlagen von extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen

5.2.3.1 Definition des Begriffes "extrapyramidalmotorisches System" : Das oben Ausgeführte sollte, ebenso wie die Bedeutung epm Symptome für das pharmakologische Screening, Anlaß sein, dem Begriff vom EPS weiter nachzugehen, den WILSON 1912 eingeführt hatte (495) und der - nicht zu Unrecht - von neurophysiologischer Seite immer mehr in Frage gestellt wird (206); so ist BRODAL (72) der Meinung, daß man ihn besser vermiede.

Üblicherweise versteht man unter dem EPS die Basalganglien mit ihren Leitungsbahnen (69), das konstituierende Kriterium wäre also die - anders als bei der Pyramidalmotorik - über subkortikale Zwischenstationen erfolgende Leitung, was allerdings, abgesehen von der sensomotorischen Rinde, für jede Region des Cortex zutrifft (244). Der Versuch, den Begriff enger zu fassen, brachte zwei verschiedene Auslegungen (200): erstens bezog man ihn auf die Kerne unter den Basalganglien, deren Erkrankungen das anatomische Substrat der extrapyramidalen Syndrome bilden (O. und C. VOGT, Ref. 480, SPATZ, Ref. 439), oder man bezog ihn auf jene neuronalen Systeme, die verantwortlich sind für eine richtungsgerichtete (direction-selective) Motorik (209), wie es unter Berücksichtigung des physiologischen Standpunktes HESS hervorhob.

5.2.3.2 Zur Phylogenese: Es handelt sich, wie man den Begriff auch faßt, um phylogenetisch alte Strukturen, die im Verlauf der Evolution einem bedeutenden Funktionswandel unterworfen waren: bei den Sauropsiden werden sie

zur wichtigsten motorischen Kontrollinstanz und bleiben es bis zu den niedrigen Mammalia (206,399), wobei der Höhepunkt mit den Aves erreicht sein dürfte, bei denen das Striatum anscheinend eine ganze Reihe komplexer Instinkthandlungen auslöst und steuert und das zugehörige Hyperstriatum bei den Corvidae das Substrat von "Gedächtnis" und "Lernen" zu sein scheint (399).

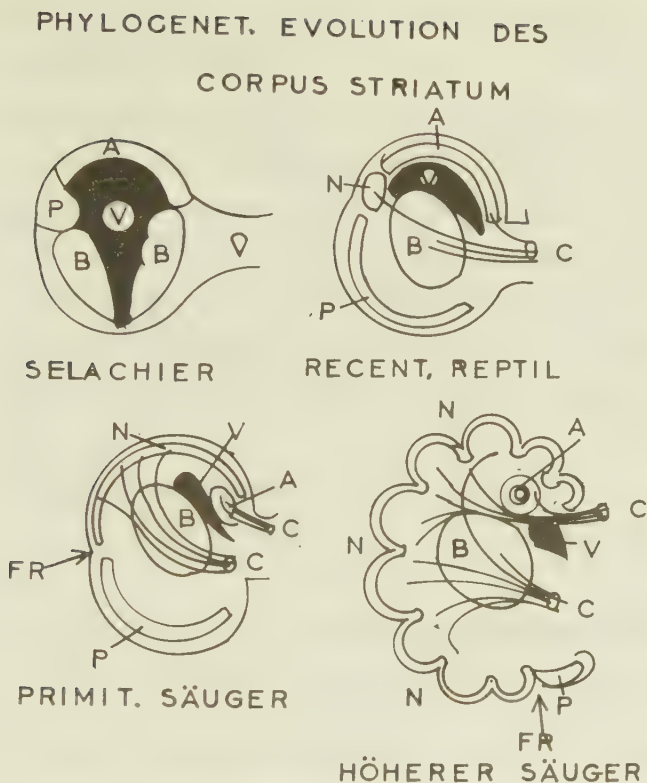
Anschluß an den Kortex erhalten die Basalganglien erst bei den höheren Säugern etwa von den Nagern ab (Abb.11).

5.2.3.3 Zum Aufbau des EPS: Einen Überblick über die Morphologie des EPS geben BRODAL (72), JUNG und HASSLER (249), sowie HENATSCH (206).

Man unterscheidet ein "cortically originating extrapyramidal system" (COMPS) mit den areae 6 und 8 prä- und 3 bis 1,5 und 7 postzentral. Dazu kommen zahlreiche Verbindungen vom Kortex und zu den pontinen "Relais"-Kernen. Das Striatum erhält letztlich vom gesamten Kortex Zuflüsse (258).

Die kortikalen Efferenzen werden subkortikal in den Basalganglien verschaltet, die trotz makroanatomischer Einheitlichkeit histologisch, phylogenetisch und funktionell sehr verschieden sind.

Die Nomenklatur ist auch hier divergierend: faßt man den Begriff enger, meint er nucl. caudatus und putamen, die nach ihrer telencephalen Herkunft aus dem nucl. basalis als "Striatum" zusammengefaßt werden (C. VOGT, Ref. 479), und den glob. pallidus (diencephaler Herkunft); s.l. gehören zu den Basalganglien auch die pedunkulären Kerne: nucl. subthalamicus LUYSI und subst. nigra SÖMMERINGI, diese mesencephaler, jener diencephaler Herkunft.



- Abb. 11 -

Entwicklung des Nucleus basalis und des Neokortex im Verlauf der Phylogenese der Vertebraten. Stark schematisiert.

A=Archipallium, B=nucl. basalis, C=Kommisur, FR=fissura rhinalis, N=Neokortex, P=Palaeopallium, V=Ventrikel.

(Zum Teil nach ROMER, Ref. 399, modifiziert)

All diese Strukturen gewinnen den Anschluß zur Ebene der spinalen Motorik nur mittelbar über die pontine und medulläre FR (tract.reticulospinalis ventralis et lateralis), über den nucl.ruber (tract.rubrospinalis v.MONAKOW) und über den nucl.vestibularis lat. DEITERS mit dem tract.vestibulospinalis (lat.).

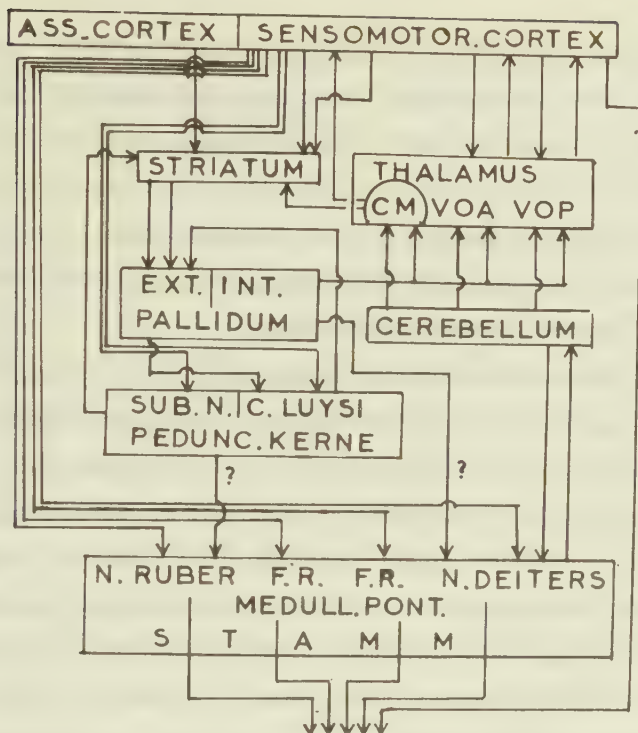
Von den weiteren descendierenden Bahnen seien noch die vermutlich serotonergen Verbindungen von den Kerne der Raphé aus, die bis in die Nähe der Motoneuronen absteigen (113), erwähnt.

Ein stark vereinfachtes Schaltschema bringt die Abbildung 12.

5.2.3.4 Neurophysiologie des EPS: Tierexperimentelle Versuche, Zugang zur Funktion der extrapyramidalen Systeme zu gewinnen, sind alt (MAGENDIE, 1839, Ref.313) und haben im Lauf der Zeit die widersprüchlichsten Ergebnisse bei den verschiedenen untersuchten Species gebracht, was bei dem oben gezeigten Funktionswandel der Basalganglien in der Phylogenese nicht weiter verwundert. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die im pharmakologischen Experiment bevorzugten Nagetiere noch recht primitiv organisiert sind und daß bei ihnen die Basalganglien noch nicht sehr viel Funktionen an den Neokortex abgegeben haben.

Einen Überblick über die neuere neurophysiologische Literatur gibt HENATSCH (206), an den wir uns hier teilweise anschließen.

Neuere Untersuchungen an Katzen und Primaten stimmen gut darin überein, daß Reizungsversuche am



- Abb. 12 -

Schema einiger extrapyramidalmotorischer Verschaltungen. (Stark modifiziert nach HENATSCH, Ref. 206)

CM, VOA, VOP = Zentromedialer Thalamuskern und beide ventralen (anteriorer und posteriorer) Thalamuskern; SUB. N. = Substantia nigra; EXT., INT. = externes und internes Palliumglied; FR. MEDULL., FR. PONT. = medulläre und pontine formatio reticularis.

Zweck der Abbildung ist v.a., einen Eindruck von der Komplexität des Systemes zu vermitteln.

Striatum zu Hemmungsphänomenen, wie dem Aufhören spontaner oder induzierter Bewegungen führten (201, 301); längere Reizdauer führt zu schlafähnlichen oder "katonen" Verhaltensweisen (5, 287), sodaß das Striatum über Pallidum und V.o.a. des Thalamus vor allem eine Kontrolle über die kortikale Motorik durch selektive Hemmung auszuüben scheint.

Das Pallidum, jedenfalls sein inneres Glied, scheint aktivierend auf die Motorik zu wirken (249); ausge dehnte beidseitige Zerstörung des Pallidums führt beim Affen zur Akinese und einer Art Katalepsie (331). Reizung eines nucl. subthalamicus führt bei der Katze zur Kontraversion des Körpers, unilaterale Zerstörung zur Ipsiversion (198), beim Affen führt die Zerstörung von mehr als 20% zu einer Art Hemiballismus (92), der durch Läsionen im Pallidum und im Thalamus aufgehoben werden kann.

Die Substantia nigra scheint im Reizungsversuch das Innervationsgleichgewicht zugunsten der γ -Innervation zu verschieben (481). Bilaterale Läsionen beim Rhesusaffen führt zu Akinese und Rigor (456).

Tremor läßt sich mit Zerstörungen allein auf diesem Niveau beim Primaten nicht erzeugen.

Eine genauere Kenntnis der Physiologie dieser Strukturen wäre nicht nur in Hinblick auf epm Erkrankungen von großem Interesse, da die Beteiligung der Basalganglien bei der Schizophrenie immer wieder postuliert wurde (270).

5.3 Transmitter, paranoid-halluzinatorische Psychosen und Angriffsort von Neuroleptika

Nicht weniger komplex ist die Situation, betrachtet man die "chemical pathways" (MARSDEN, 317).

Unter der Vielzahl von Substanzen, denen Überträgerfunktion im ZNS zugeschrieben wird, sind am besten untersucht: Azetylcholin (Ach), Noradrenalin (NA), Dopamin (DA), Serotonin (5-HT) und, in letzter Zeit, vor allem im Zusammenhang mit der Chorea HUNTINGTON diskutiert (40, 365), Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Da Psychopharmaka ebenso, wie Halluzinogene, durch Interaktion mit Transmittern wirken (435, 437, 476, 477), liegt die Bedeutung der Untersuchung des Aminstoffwechsels für die Schizophrenieforschung auf der Hand (256).

5.3.1 Azetylcholin

5.3.1.1 Vorkommen: Ach ist ubiquitär und zeigt im ZNS kein so distinktes Verteilungsmuster (317), ist jedoch am höchsten konzentriert im Striatum, gefolgt von Hypothalamus, Mittelhirn, Hippokampus und Hirnstamm; geringere Konzentrationen finden sich in Kortex und Zerebellum (der Ratte) (87, 422, 426).

5.3.1.2 Wirkung: Ach wirkt an den Neuronen der Pyramidenbahn erregend (491) und dürfte für die "arousal reaction" von Bedeutung sein. An Thalamus und vor allem am Striatum wirkt es ebenfalls erregend (317).

5.3.1.3 Beteiligung bei Störungen des EPS : Die Relevanz cholinergischer Mechanismen für die Extrapyramidalmotorik ist bekannt, seit ORDENSTEIN 1867 die Belladonnaalkaloide in die Therapie des Parkinsonismus einführte (350).

NASHOLD konnte die Wirkung des Ach und diverser Anticholinergika während stereotaktischer Eingriffe bei Parkinsonpatienten studieren (338). DUVOISIN konnte eine Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik durch Physostigmin und Aufhebung dieses Effektes durch Benztropin und Scopolamin demonstrieren (136).

5.3.1.4 Beteiligung bei Psychosen: Obwohl sich durch diverse Anticholinergika Psychosen auslösen lassen (1,7,455), und die Hypothese aufgestellt wurde, daß eine vermehrte cholinerge Aktivität psychotische Symptome bessern könnte (160), dürften cholinerge Mechanismen bei paranoid-halluzinatorischen Psychosen, und v.a. bei der Schizophrenie, keine Rolle spielen (116,332).

5.3.2 Noradrenalin

5.3.2.1 Vorkommen und physiologische Bedeutung: NA findet sich in hoher Konzentration im Stammhirn (210, 317); in der medulla oblongata finden sich NA-haltige Neuronen v.a. in der FR (A_1 -Zellen nach DAHLSTRÖM und FUXE, 113), in der pons läßt sich die größte Gruppe am locus coeruleus nachweisen (A_6).

NA scheint ein hemmender Überträgerstoff zu sein, wobei seine Aktion intrazellulär durch cAMP übermit-

telt werden könnte (296).

5.3.2.2 Neuroanatomie:

1. Deszendierende Systeme: Es lassen sich zwei NA-erge bulbospinale Systeme aufzeigen; das eine zieht über den funiculus lat. in Seiten- und Hintersäule, das andere verläuft im Vorderhorn.

Die Mehrzahl der noradrenergen Endigungen gewinnt axodendritischen Kontakt zu Interneuronen (z.B. in der subst.gelatinosa)-oder zu Motoneuronen (114).

2. Aszendierende Systeme: Aszendierende Axone gelangen zu Hypothalamus, area praeoptica, pars ventr. nucl.striate term., gyrus cinguli, nucl. amygdali, neocortex, gyrus dentatus, gyrus hippocampi und Thalamus (13, 115, 163, 210).

OLSON konnte einen Teil dieser tierexperimentellen Befunde am menschlichen Feten bestätigen (348).

Bei dem aszendierenden NA-ergen Trakt läßt sich ein vorderes und hinteres Bündel unterscheiden (474).

Die Hauptmasse des dorsalen Bündels stammt aus dem locus coeruleus (99) mit Kollateralen zum nucl.dors. raphé und cerebellum; Näheres über die Projektion von diesem Kern aus entnehme man der Arbeit von KOBAYASHI et al. (279).

5.3.2.3 Neurophysiologie: Noradrenerge Neuronen der pons und möglicherweise auch der medulla könnten eventuell bei der langsamen (tonischen) Aktivierung des Kortex eine Rolle spielen (245).

Die NA-ergen Zellen im locus coeruleus dürften für die elektrische Selbststimulation im Tierexperiment von Bedeutung sein (109).

CROW vermutet darin ein "reinforcement system" (110). Doch nicht nur diese dorsale Verbindung von locus coeruleus zu cortex und hippocampus, sondern auch der ventrale Weg von der FR und dem tieferen Stamm zu hypothalamus und ventralen Anteilen des limbischen Systemes (164) dürfte für "reward"-Mechanismen eine Rolle spielen (29,396).

STEIN und WISE vermuten, daß das ventrale Bündel für Motivation verantwortlich sei und das dorsale kognitive Funktionen regle (449). CROW vermutet das "motivational system" allerdings im dopaminergen mesolimbischen System (110).

Mit der oben erwähnten tonischen Aktivierung wäre vereinbar, daß PAPESCHI die sedierende Wirkung von Neuroleptika an die Blockade NA-erger Funktionen gebunden hält (356); ähnliches vermuten auch NYBÄCK et al. (345).

5.3.2.4 Noradrenalin und Schizophrenie

5.3.2.4.1: Hypothese vom abnormen Noradrenalinstoffwechsel: 1952 stellten OSMOND und SMYTHIES die Hypothese auf, daß der biochemischen Störung bei den Schizophrenien ein gestörter Noradrenalinstoffwechsel zu Grunde liege (352).

Diese Hypothese ging von der halluzinogenen Eigenschaft des Mescalins aus.

Es erscheint jedoch mehr als fraglich, ob die von Halluzinogenen hervorgerufenen Symptome wirklich denen der Schizophrenie gleichen (222).

5.3.2.4.2 6-OH-Dopamin-Hypothese: In letzter Zeit ist die Diskussion über NA-erge Mechanismen bei der Schizophrenie wieder aktuell geworden: 1971 stellten STEIN und WISE eine neue Theorie über die Ätiologie der Schizophrenie auf (449), die das 6-Hydroxydopamin oder eine verwandte Substanz als den Auslöser des pathologischen Geschehens verantwortlich macht. Intraventriculäre Gabe von 6-Hydroxydopamin bewirkt eine deutliche Unterdrückung der hypothalamischen Selbststimulation und anderer Formen des "rewarded behaviour" (70,448) und eine langanhaltende Verarmung an NA peripher (382) und zentral (393,445,475), sowie bei wiederholter Gabe Zerstörung der NA-ergen Nervenendigungen (62).

Wenn nun auf Grund eines genetisch fixierten Enzymdefektes - vielleicht der DBH, die Autoren fanden bei Schizophrenen autopsisch ein DBH-Defizit (497), WYATT et al. konnten den Befund nicht reproduzieren (501) - episodisch oder kontinuierlich im schizophrenen Hirn 6-Hydroxydopamin gebildet würde, käme es zu einer progressiven Schädigung des NA-ergen Reward-Mechanismus (wovon Chlorpromazin zu schützen scheint, was seine therapeutische Wirkung erklären würde (449)), und schließlich zu irreparablen Schäden durch den Untergang von NA-ergen Neuronen (448,449,450,451).

Zur Diskussion dieser Hypothese sehe man die Bemerkungen von ANTELMANN et al., BOWERS und VAN WOERT, STRAUSS und CARPENTER (28).

Befunde, die mehr für eine Beteiligung dopaminerger Systeme bei den durch 6-OH-Dopamin hervorgerufenen Verhaltensstörungen sprechen, faßten in jüngster Zeit

COOPER und BREESE zusammen (104).

5.3.2.5 Einfluß von Neuroleptika auf den NA-Stoffwechsel:

Neuroleptika beschleunigen den NA-turn over - meist gemessen als Abnahme der Konzentration nach Synthesehemmung - (17,45,82).

Wiederholte Gabe kann im Tierexperiment zu Toleranzentwicklung führen (445,475).

5.3.3 Dopamin

5.3.3.1 Verteilungsmuster: Dopamin hat, wie NA, ein sehr deutliches Verteilungsmuster, in der regionalen Bevorzugung jedoch unterscheidet es sich von jenem sehr stark (55,88).

HORNYKIEWICZ gab 1966 eine ausführliche Zusammenfassung der damals vorliegenden Daten (225).

Die höchsten Beträge an DA findet man im Neostriatum (55,88,412).

5.3.3.2 Dopaminerge Systeme: Es sind inzwischen im Wesentlichen vier dopaminerge Systeme bekannt (135, 466,474):

1. Das nigrostriäre System (427) entspringt in der substantia nigra (Zellgruppe A₉ und A₈) und zieht zum Neostriatum (474). Die Beziehung dieses Systems zum Parkinsonismus ist wohl bekannt; zum Überblick sei auf die Arbeiten HORNYKIEWICZ's (226) und KLA-WANS' (269) verwiesen.

2. Das mesolimbische System (A₁₀-Zellen) zieht

vom nucl.ventr.tegmenti TSAI medial und rostral der SN ungekreuzt im medialen Vorderhirnbündel (MFB) in Nachbarschaft des nigrostriatalen Traktes bis zum tuberculum olfactorium, nucl. accumbens septi und dem dorsolateralen Teil des nucl. interstitialis striae terminalis (474), also limbischen Strukturen.

3. Das tubero-infundibuläre System vom nucl. arcuatus des Hypothalamus zur eminentia mediana (A_{12}), dessen Aktivierung den LHRF zu hemmen scheint (164), oder - nach neueren Arbeiten - bei der Freisetzung des FRF eine Rolle zu spielen scheint (254). Dieses System, das für die hormonalen Begleitwirkungen der Neuroleptika verantwortlich sein könnte, soll uns hier weniger interessieren.

4. Ein ausgedehntes dopaminerges Neuronennetz ist auch im Cortex gefunden worden (466), über seine Bedeutung ist noch wenig bekannt.

5.3.3.3 Physiologische Bedeutung der DA-ergen Systeme.

1. Nigro-neostriäres System : Es darf als gut gesichert gelten, daß die von der SN ausgehende Bahn hemmend auf die striären Empfängerneurone wirkt (41, 103), die ihrerseits das nachgeschaltete striopallidäre System hemmen, welches wiederum aktivierend auf die kortikale Motorik wirkt, sodaß die Normalfunktion der SN die Disinhibition im Sinne der Beseitigung von Antriebssperren (206) wäre.

Anders formuliert: die normale SN scheint verantwortlich für das Accelerando, für die Zunahme der Schnelligkeit von Bewegungen, die im umgekehrten Verhält-

nis zum Muskeltonus steht (202).

HASSLER zeigt hierfür zwei Möglichkeiten auf (a.a.O.): die Beschleunigung telekinetischer Bewegungen durch eine vom hinteren Teil der SN ausgehende DA-erge Verbindung zu den dynamischen fusimotorischen Neuronen im Vorderhorn (diese Verbindung hat allerdings noch weitgehend hypothetischen Charakter (206)) und andererseits die DA-erge Inhibition des Striatums, die aktivierende cholinerge pallidäre Mechanismen enthemmt.

Einen Überblick über Funktion und Bedeutung des DA-ergen nigrostriären Systems bei der Psychomotorik gibt PAPESCHI (355).

2. Mesolimbisches System, Antrieb und Motivation:

Wie wir sahen, finden sich DA-erge Neuronen im tuberculum olfactorium (223) und im nucl. accumbens septi (19,335).

Entgegen früherer Meinungen scheint auch der nucl. lat. septi dopaminerg innerviert zu werden (73,309). Wie schon weiter oben angeführt, könnte dieser Trakt bei dem "incentive motival system" (TROWILL, 471) der Selbststimulierung eine Rolle spielen (110).

In der Tat konnte DRESSE durch Elektrodenimplantation in A₁₀ Selbststimulation auslösen (134).

Er nahm ein NA-erges Geschehen an, doch spricht einiges für eine grössere Wahrscheinlichkeit zu Gunsten DA-erger Neuronen (104,109).

Injektion von DA in den nucl. accumbens bewirkt bei (Nialamid vorbehandelten) Ratten eine lokomotorische Stimulation (369,370), was auf eine Beteiligung dieses Systems bei der Hyperaktivität deuten könnte (368).

5.3.3.4 Dopamin und Extrapyramidalmotorik

5.3.3.4.1 M.PARKINSON, Parkinsonismus und Parkinsonoid als striäres Dopaminmangelsyndrom

Die Rolle des nigrostriären DA-ergen Traktes beim M.PARKINSON und den zugehörigen Syndromen ist schon länger bekannt: bereits BRISSAUD vermutete 1895 Veränderungen im Bereich der SN als anatomisches Substrat der PARKINSON'schen Erkrankung (Zit. nach OPPENHEIM, Ref.349).

Es hat sich seither herausgestellt, daß allen Formen des Parkinsonismus wie auch dem Parkinsonoid der Dopaminmangel im Striatum gemeinsam ist (85,120,151,225, 226,269,292).

Beim Parkinsonismus verschiedener Genese liegt die primäre Läsion in der SN (199,249), beim Parkinsonoid ist es die neuroleptisch bedingte Dopaminverarmung am nucl.caudatus selbst, die das Striatum entzügelt.

Ausgedehnte bilaterale Zerstörung der SN führt beim Rhesusaffen zur Akinese auf dem Hintergrund eines Rigors (455), sodaß man den Parkinson-Rigor als Enthemmung des exzitatorischen inneren Pallidumglieds durch Entfallen der nigrostriären Hemmung verstehen könnte: es kommt über den V.o.a. des Thalamus zur verstärkten Projektion von erregenden Impulsen vor allem zur kortikalen area 6.

In vielem noch unklar ist die Wirkung des Gamma-Systems. WARD et al. beobachteten bei Stimulation des ventrolateralen Thalamuskernes Zunahme der Tätigkeit von Alpha- und Hemmung von Gamma-Motoneuronen (485).

Ausschaltung des Gamma-Systemes durch Anästhesie der spinalen Wurzeln scheint aber den Rigor aufzuheben (405).

Auch die Pathophysiologie der Akinese läßt sich als DA-Mangelphänomen verstehen.

Wird der nucl. caudatus bei der Katze längere Zeit stimuliert, kommt es zu einem Syndrom der striären Inaktivierung mit verminderter Spontanmotorik (5,158, 459), welches sich durch L-DOPA-Gabe in den nucl. caudatus aufheben läßt (441).

Ausgedehnte Läsionen am Pallidum oder am ventrolateralen und ventroanterioren Thalamus führen zu Akinese (330).

Eine andere Hypothese postuliert die Schädigung eines deszendierenden nigrospinalen Traktes, der vom Kortex Impulse erhält und an die Spinalmotorik weiterleitet (206).

Einen Überblick über pathophysiologische Vorstellungen zur Akinese gibt POIRIER (375).

Ein Parkinson-Tremor ließ sich bis jetzt experimentell nur beim Affen erzeugen (374, 377, 379), es kann nicht nur das Niveau der SN allein betroffen sein, die beteiligten Systeme sind das nigrostriäre (379), ascendierende cerebellofugale Fasern (374) und die deszendierende rubrooliväre Verbindung (300).

Das entscheidende ist aber auch hier die Unterbrechung dopaminergischer Strukturen (376).

Neuere Untersuchungen lassen den zentralen Schrittmacher für den Tremor im Thalamus vermuten (6, 183).

Es liegen also sowohl der Akinese, wie dem Rigor

und dem Tremor Störungen DA-erger Mechanismen zu Grunde, was ihr Auftreten im Gefolge neuroleptischer Therapie verständlich macht.

Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß bei der Chorea HUNTINGTON, als deren pathophysiologisches Substrat u.a. eine gesteigerte DA-erge Aktivität diskutiert wurde (40), neben der neurologischen Symptomatik und einem hirnlokalen Psychosyndrom auch schizophreniforme Symptome (u.U. als Erstmanifestation) auftreten können.

Neben der Chorea HUNTINGTON spricht auch bei anderen hyperkinetischen Syndromen einiges für eine DA-erge Überfunktion oder für eine Denervationsüberempfindlichkeit gegenüber DA (98,177,271,297,378,413): so bei den L-DOPA-induzierten Dyskinesien und bei den neuroleptisch bedingten Spätdyskinesien (s.u.)

5.3.3.5 Dopamin und paranoid-halluzinatorische Psychosen

Es stellt sich die Frage, welche Rolle dopaminerge Systeme bei - v.a. paranoid-halluzinatorischen - Psychosen spielen könnte.

Wenn die Schizophrenien eine genetische (Mit-) Bedingung haben (262,401,502), impliziert das notwendig ein biochemisches Substrat der Störungen, denn anders ist die Verwirklichung genetischer Information nicht denkbar.

Ein solches biochemisches Grundgeschehen legt auch die medikamentöse Therapierbarkeit psychotischer Symp-

tome zumindest nahe, denn wenn Medikamente wirken, dann auf molekularer Ebene.

Über die NA-ergen Theorien der Catecholaminhypothese haben wir bereits berichtet (352,449); jetzt wollen wir kurz auf Befunde eingehen, die auf eine Beteiligung DA-erger Mechanismen deuten (261,270,298,391,435,437), - so spricht z.B. MATHYSSE von einer "dopaminergen Theorie der Schizophrenie" (318).

5.3.3.5.1 Amphetaminpsychose: Es ist aus der Ära des Amphetaminmißbrauches bekannt, daß längere Einnahme von Amphetamin und Analoga zu einer Psychose führen kann, die von einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie kaum unterschieden werden kann (25,48,49,50,71,102,144,195,252,328,394); jedoch fehlen anscheinend formale Denkstörungen (261) und im Gegensatz zu der Schizophrenie kommt es häufiger zu hypersexuellem Verhalten (144).

Amphetamin beeinflusst den Catecholaminstoffwechsel durch direkte synaptische Freisetzung und Reuptake-Hemmung (419).

Es weist einiges darauf, daß der Dopaminvermehrung nach Amphetamin auch eine reversible Blockade der DBH zu Grunde liegen könnte (461).

Am Zustandekommen von Amphetaminstereotypien müssen dopaminerge Mechanismen beteiligt sein (469), da eine Blockade der Tyrosinhydroxylase sie verhindert, während eine Blockade der DBH dazu nicht im Stande ist; Zerstörung des corp.striatum macht die Entwicklung von Stereotypien unmöglich (298), v.VOIGTLÄNDER wies die in vivo Beteiligung nigrostriataler Neuronen bei

der Freisetzung von DA durch Amphetamin nach (478).

5.3.3.5.2 Amphetaminanalogie: Die Therapie der Wahl ist auch bei der Amphetaminpsychose neuroleptisch (147,454).

Diese Tatsachen führten zu der Annahme, daß bei schizophrenen Patienten eine Hyperaktivität im nigrostriären DA-ergen System vorliege (270,391).

Es muß jedoch nicht allein das nigrostriäre System sein, das bei der Amphetaminpsychose betroffen ist; es ist bekannt, daß Amphetamin die Selbststimulation im MFB fördert (447).

Da dieser Effekt aufgehoben wird, wenn man den Umbau von DA zu NA verhindert und wiederkehrt, wenn man NA intraventrikulär gibt (496), dürfte er an den oben beschriebenen ventralen ascendierenden NA-ergen Trakt gebunden sein.

Es liegt nahe, das anatomische Substrat für die euphorisierende und sexuell stimulierende Wirkung von Amphetamin hier zu vermuten (435).

Auch für die lokomotorische Stimulation postulierte SNYDER Noradrenalin als Transmitter (108,435, 437,464), ausgehend davon, daß d-Amphetamin, welches zehnmal stärker den Reuptake der Catecholamine von NA-adrenerge Neuronen, als von DA-ergen, hemmt, eine zehnmal stärkere lokomotorische Aktivität hervorruft, während er für die Stereotypien DA-erge Mechanismen vermutet.

Andere Arbeitsgruppen konnten seiner Argumentation nicht beistimmen (153,392,462,467,468).

THORNBURG dürfte die Frage zu Gunsten des DA entschieden haben (469).

Wie dem auch sei, in der Erzeugung einer experimentellen Psychose beim Menschen scheinen d- und l-Amphetamin gleichwertig zu sein, woraus man mit SNYDER auf die Beteiligung eines DA-ergen Traktes bei der Amphetaminpsychose schließen kann (435).

Die Tatsache, daß, wie wir zeigen konnten, neuroleptische therapeutische Effizienz und epm Begleitwirkung nicht linear korreliert sind, legt nahe, daß bei Schizophrenien es nicht der nigrostriäre ist.

Eine unserer vergleichbare Studie an Patienten mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom bei Amphetaminabusus wäre nützlich in Hinblick auf die Prüfung der Amphetaminanalogie (dürfte aber am Mangel an Patienten z.Z. scheitern).

5.3.3.5.3 Hinweise für eine Beteiligung mesolimbischer Systeme: Ebenfalls von der DA-ergen Hypothese ausgehend, deren wesentliche Stütze neben der therapeutischen Wirksamkeit von Neuroleptika die Amphetaminanalogie ist, spekulierte STEVENS über das mögliche anatomische Substrat der Schizophrenien (458): anatomische und physiologische Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, daß ein "limbisches" Striatum bestehend aus nucl. accumbens, tuberc. olfactorium und nucl. interstitialis striae term., die dem DA-ergen mesolimbischen System angehören, und welches dem extrapyramidalen Striatum anatomisch vergleichbar sei, auch funktionell eine ähnliche Bedeutung habe; es emp-

fange Efferenzen vom limbischen Cortex, den nucll. amygdali und den Hippocampus auf eine Weise, welche bemerkenswert der Projektion vom Neocortex zum Striatum gleiche.

Das mesolimbische dopaminerge System könnte in der Tat dasjenige sein, das für den antipsychotischen Effekt der Neuroleptika verantwortlich ist (10,404); doch ist hier vieles noch auf der Ebene der Spekulation und bedarf der weiteren Abklärung, wozu sich, wie weiter unten ausgeführt, die Untersuchung des Verhältnisses HVA zu DOPAC im Liquor anbietet. Als relativ gesichert kann jedoch die Bedeutung eines DA-ergen Systems bei der Schizophrenie gelten (241,435).

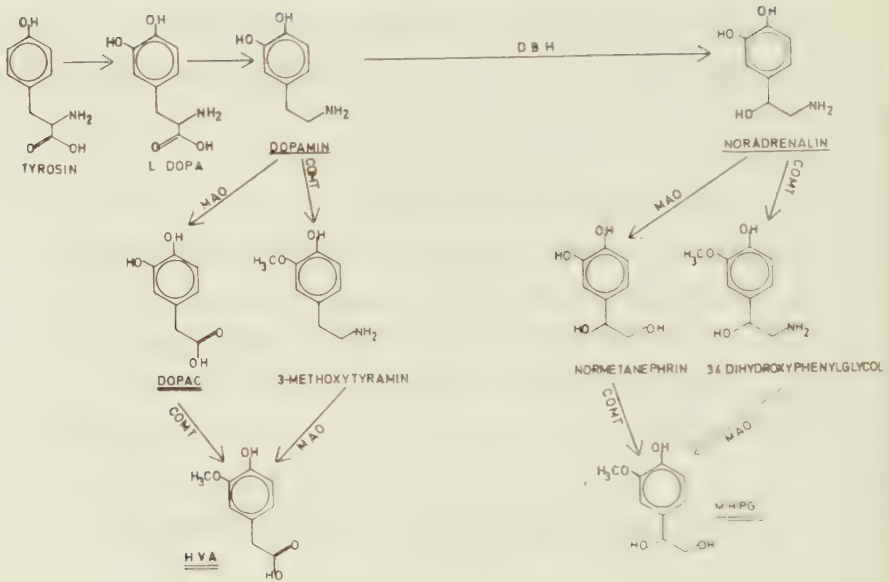
5.3.3.6 Neuroleptika und Dopaminstoffwechsel

5.3.3.6.1 Neuroleptika und DA-turn over: Wie schon erwähnt, ist ein wichtiges Argument für die DA-Hypothese der Schizophrenie die therapeutische Aktion der Neuroleptika.

Phenothiazine, Butyrophenone und Diphenylbutylamine haben nämlich die Gemeinsamkeit, mit dem Dopaminstoffwechsel zu interagieren: sie beschleunigen Synthese und turn over (12,90,280,342,343,345).

Dafür spricht zum einen die Anhäufung der Metaboliten 3-Methoxytyramin und Normetanephrin (Abb.13) nach Hemmung der MAO (90) und DOPAC und HVA ohne MAO-Hemmer (20,373,400), sodann die beschleunigte Eliminationsrate nach Synthesehemmung durch α -Methyl-p-Tyrosin (105,340) und die gesteigerte Bildung von DA

Catecholaminmetabolismus



- Abb. 13 -

Catecholaminmetabolismus.

Die wichtigsten Metaboliten sind doppelt unterstrichen.

Die beteiligten Enzyme sind: DBH = Dopamin- β -hydroxylase; COMT = Catecholamin-O-methyl-transferase, MAO = Monoaminoxidase.

Am Versuchstier wurde gefunden, daß die herkömmlichen Neuroleptika die Konzentration der Catecholaminmetaboliten (Abb.13) erhöhen, während sie die aktuelle Konzentration der Katecholamine selbst unverändert lassen (20,90), woraus sich auf einen gesteigerten turn over schließen läßt (17,345).

Angeichts der peripheren Catecholaminrezeptorblockade (236) liegt es nahe, dergleichen auch als zentralen Mechanismus anzunehmen (12).

5.3.3.6.2 Kompetitiver Antagonismus: Als Symptome catecholaminerger Überaktivität sind im Tierexperiment bekannt: eine gesteigerte lokomotorische Tätigkeit (12,18) und Stereotypien (vgl. Einleitung).

Neuroleptika scheinen hier als Catecholaminantagonisten zu wirken, und zwar kompetitiv, da der hemmende Effekt mit DA wieder aufgehoben werden kann (390).

5.3.3.6.3 Blockade DA-erger Rezeptoren: CARLSSON und LINDQUIST (90) schlugen als erste eine Blockade DA-erger zentraler Rezeptoren durch Phenothiazin vor. Auch die Tatsache, daß es Neuroleptika gibt, die anscheinend ausschließlich die DA-ergen Rezeptoren blockieren, wie die Diphenylbutylamine Pimozid und Fluspirilen, aber offenbar keine, die allein NA-erge Rezeptoren beeinflussen (385), spricht für die essentielle Bedeutung dopaminerger Systeme für den neuroleptischen Erfolg.

Ebenso weisen aus klinischen Versuchen gewonnene Liquordaten auf die Beteiligung des DA-Stoffwechsels beim Chlorpromazin (65,387) und beim Haloperidol (95,378), weiters gleichfalls die Potenzierung der klini-

schen Wirkung von Neuroleptika durch α -Methyl-p-Tyrosin und α -Methyldopa (91,100).

HORN und SNYDER wiesen auf die Konformationsähnlichkeit zwischen Chlorpromazin und Dopamin hin (224), was in der Tat mit der Hypothese von der Rezeptorblockade sehr gut vereinbar wäre; für einen solchen Zusammenhang spräche auch, daß die Stimulation DA-erger Rezeptoren durch Apomorphin mit dem Dihydroxyaminotetralin-Teil des Moleküls verbunden zu sein scheint (146,371).

Es ist jedoch schwierig, eine solche Konformationsähnlichkeit bei Butyrophenonen zu sehen, und es sei auch daran erinnert, daß JANSSEN nachdrücklich die Bedeutung des Propylaminanteiles für das Zustandekommen der Rezeptorblockade hervorhob; er vermutete, daß es, ähnlich wie durch GABA, zu einer Veränderung der Rezeptormembran in ihrer Permeabilität käme (233).

- In der Tat hat ja GABA einen hemmenden Einfluß auf die DA-haltigen Zellen der SN (22).

ANDEN sprach die Fähigkeit zur Blockade zentraler DA-erger Rezeptoren als das wichtigste Charakteristikum eines Neuroleptikums an (9,18).

Als dieser Rezeptor käme im Striatum und im limbischen System eine DA-sensitive Adenylatcyclase in Frage (101,257).

5.3.3.6.4 Zwei unterschiedliche DA-erge Zelltypen:

Bei den gängigen Neuroleptika scheinen sich Katalepsie und striärer Dopaminmangel gut zu entsprechen (127). Auch hier fällt jedoch das neue Antipsychotikum Clozapin aus dem Rahmen, sodaß man HORNYKIEWICZ'

Definition, daß Neuroleptika Substanzen seien, welche ein striäres DA-Mangelsyndrom hervorrufen (280), nicht ohne weiteres wird aufrecht erhalten können,

Clozapin steigert den Dopamingehalt im Striatum (79, 80, 81, 82) und scheint den DA-Stoffwechsel im Striatum und in den limbischen Strukturen unterschiedlich zu beeinflussen (21): der Gehalt an HVA scheint unter Clozapin im limbischen System stärker zu steigen, als im corp. striatum, während Haloperidol hier keinen Unterschied macht.

Es mag sein, daß dem zwei verschiedene Typen dopaminerger Neuronen zu Grunde liegen: A_9 und A_{10} Zellen scheinen unterschiedlich zu reagieren in Hinblick auf die Beeinflussung der durch Amphetamin gesenkten Entladungsfrequenz durch Neuroleptika (493); außerdem scheint auch der Stoffwechsel in den limbischen Strukturen ein anderer zu sein, als im Striatum: im tuberc. olfact. ist anscheinend nicht HVA, sondern DOPAC der Hauptmetabolit (493).

5.3.3.6.5 DA/Ach - Balance und Parkinsonoid: Die geläufigste Begleitwirkung der Therapie mit Diphenylbutylaminen, Butyrophenonen und Phenothiazinen, das Parkinsonoid, läßt sich zwanglos auf die oben beschriebene Blockade dopaminerger Strukturen im Striatum zurückführen.

Vereinfachend kann man davon ausgehen, daß es durch die neuroleptische Behandlung zu einem Ungleichgewicht zwischen DA und Ach zu Gunsten des letzteren kommt (85, 120, 151, 250, 269, 292), sodaß die Therapie an dieser Seite angreifen kann, wie die Mehrzahl der Antiparkinsonmittel, oder auf der dopaminergen Seite, wie

z.B. Amantadinderivate (407).

5.3.3.6.6 Neuroleptika und Frühdyskinesie: Auch bei den Frühdyskinesien dürfte die gestörte DA/Ach-Balance eine Rolle spielen, da sie auf Anticholinergika prompt ansprechen und auch Amantadinderivate von Nutzen zu sein scheinen (137,150).

Es fällt jedoch schwer, für diese dyskinetischen Phänomene eine pathophysiologische Modellvorstellung zu entwickeln, da die meisten exzitomotorischen epm Erscheinungen mit vermehrter DA-erger Aktivität oder vermehrter Empfindlichkeit gegen DA einherzugehen scheinen (40,98,177,271,297,378,413), was sich mit dem prompten Ansprechen auf Anticholinergika, das so sicher erfolgt, daß es ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal ist, nicht vereinbaren läßt.

Auch für das Zustandekommen der Akathisie gibt es kein befriedigendes Modell.

(Wir möchten, was die motorische Seite dieser Begleitwirkung anbelangt, am ehesten an ein Enthemmungsphänomen auf spinaler Ebene durch Wegfall eines deszendierenden catecholaminergen Einflusses glauben, doch ist dies keine Erklärung für das Gefühl der inneren Unruhe).

5.3.3.6.7 Spätdyskinesie: Ansätze zu einem Modell gibt es bei der Spätdyskinesie, die anscheinend eine vorausgehende organische Hirnschädigung zur Mitbedingung hat (137,142,358,473).

Einmal wird eine vermehrte Tyrosinhydroxylaseaktivität bei gestörtem Dopaminabbau postuliert (284), die andere Denkmöglichkeit ist eine durch längere Rezeptorblockade bedingte Denervationssupersensitivität

(274), wie sie auch die Arbeit von OHYE et al. (346) nahe legt; unbestritten ist jedenfalls die Bedeutung dopaminergere Mechanismen bei ihrem Zustandekommen (172, 415).

5.3.4 Serotonin (Abb. 14)

5.3.4.1. Vorkommen: Die Hauptmasse der tryptaminergen Neuronen findet sich in den Kernen der Raphé oder in ihrer Nähe.

Von dort aus bestehen Verbindungen zu cortex, hippocampus, striatum und hypothalamus (58, 59, 113, 210, 317).

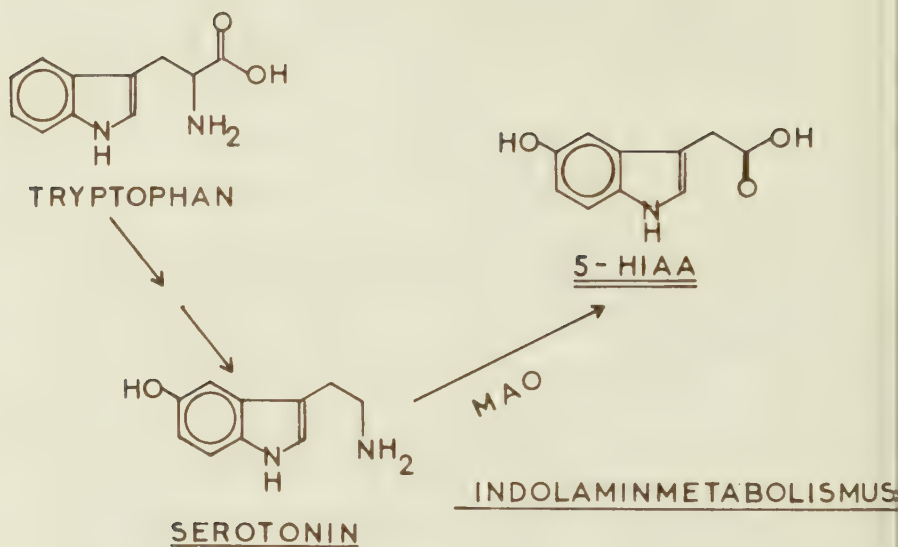
5.3.4.2. Bedeutung: Der 5-HT-turn over steigt unter verschiedenen Stress-Bedingungen (61, 112, 360, 465, 489, 490).

Tryptaminerge Systeme sind ein wichtiger Angriffsort für Antidepressiva (420) und Lithium (277).

Auch das Halluzinogen Lysergsäurediäthylamid scheint hier seinen Wirkort zu haben (15, 16) und die 5-HT-ergen Neuronen der Raphé präsynaptisch zu stimulieren.

Auf die physiologische Bedeutung des Serotonins beim Schlaf einzugehen, würde zu weit führen.

Eine der wichtigsten Funktionen des serotonergen Raphé-Systems scheint jedenfalls zu sein, überschießende Reaktionen auf äußere und innere Stimuli zu dämpfen (113); unter Berücksichtigung vor allem dieser Verhältnisse postulierte 1962 WOLLEY die Bedeutung eines gestörten tryptaminergen Systems beim Zustandekommen der Schizophrenie (499), wofür es aber bis



- Abb. 14 -

Indolaminmetabolismus. MAO = Monoaminoxidase. 5-HIAA =
5-Hydroxy-indoleessigsäure.

jetzt wenig Evidenz gibt: der Serotoninantagonist Methysergid zeigte im Doppelblindversuch bei chronisch Schizophrenen keinerlei Wirkung (315).

Serotonerge Mechanismen sind auch bei der Extrapyramidalmotorik beteiligt (97), spielen aber beim Parkinsonismus wohl keine Rolle (273).

Die Wirkung einzelner Neuroleptika auf 5-HT und 5-HIAA -Konzentration ist unterschiedlich: Haloperidol senkt die 5-HT-Konzentration, Clozapin erhöht sie, Thioridazin läßt den Serotoninstoffwechsel unbeeinflusst (82).

5.3.5 Gamma-Aminobuttersäure

5.3.5.1 GABA in der Phylogenese: GABA ist ein inhibitorischer Transmitter (398), der phylogenetisch alt zu sein scheint: verhältnismäßig gut bekannt ist seine Rolle bei der neuromuskulären Übertragung der Crustaceae (288, 353, 354).

Bei den Säugetieren findet sich GABA im DEITERS'schen Kern, im Kortex, Hippokampus, Bulbus olfactorius, Kortex des Zerebellum, SN, im okulomotorischen Kern und in der Chorda spinalis (353).

5.3.5.2 Verteilung: Bei der Katze finden sich die höchsten Beträge in Hypothalamus und nucl. caudatus (289), beim Rhesusaffen in der SN, globus pallidus und Hypothalamus (148), bei Autopsiematerial von Hirngesunden in Putamen-Pallidum, SN, Hypothalamus-corpp. mamillaria und nucl. caudatus (363) (in dieser Reihenfolge).

In der SN des Menschen ist die Konzentration in der pars reticulata deutlich höher, als in der pars compacta und hier vermutlich in den striatonigralen Nervenendigungen angereichert (255).

Es liegt also auf der Hand, daß GABA im EPS eine wichtige Rolle spielt.

Eine vergleichende Untersuchung der Arbeitsgruppe um HASSLER (347) fand bei vier Säugetierspezies die Höchstbeträge innerhalb des EPS in der SN und dem Pallidum. Nur bei der Ratte war der Gehalt im Hypothalamus genauso hoch.

5.3.5.3 GABA-erge Systeme im ZNS

1. Neuroanatomie: GABA-erge Verbindungen dürften also vom nucl. caudatus zur SN bestehen (264), und wohl auch vom Pallidum (203).

2. Neurophysiologie: Die efferenten GABA-ergen Neuronen hemmen die vermutlich dopaminergen descendierenden efferenten Bahnen der SN (264), die den Muskeltonus steigern und die γ -Fasern erregen.

GABA-erg sind auch die efferenten Neuronen des nucl. caudatus, welche die DA-ergen, von der SN zum Striatum ascendierenden Verbindungen hemmen; ebenso die strio-pallidären Verbindungen (200).

5.3.5.4 GABA und epm Erkrankungen: In letzter Zeit häuften sich die Hinweise für eine Beteiligung GABA-erger Systeme bei der Chorea HUNTINGTON (40, 365), die u.U. ebenfalls mit einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom einhergehen kann.

PERRY et al. (365) fanden in den Basalganglien verstorbenen Chorea-Patienten deutlich verminderte Beträ-

ge diese Transmitters; BARBEAU schlägt folgenden Mechanismus vor: im Striatum werden die (wohl cholinergen) kleinen Zellen vom Typ II GOLGI, welche sowohl inhibitorischen, als auch facilitatorischen Einfluß nehmen auf die großen Zellen des nucl. caudatus, die möglicherweise das Ursprungsgebiet der GABA-ergen Verbindungen sind, selbst facilitiert von einer cholinergen langen cortico-striato-nigralen Bahn, sowie inhibiert von dem dopaminergen nigrostriären Trakt; überwiegt in diesem System nun die DA-erge Hemmung der kleinen Zellen, entfällt die Stimulation der großen GABA-ergen Zellen, wodurch der inhibitorische Einfluß auf glob. pallidus und SN abnimmt, sodaß durch diesen "Filterdefekt" letztlich eine Facilitation tieferer Zentren im Stamm und im Hypothalamus resultiert.

Eine umgekehrte Störung mit Überwiegen von GABA-ergen Systemen wäre übrigens beim Parkinsonismus denkbar.

Tatsächlich erwies sich im Tierexperiment GABA als Antagonist der mit Picrotoxin, d-Tubocurarin und ähnlichen Substanzen am Striatum hervorgerufenen Chorea (321), wobei eine Wirkung von d-Tubocurarin auf GABA-erge Rezeptoren wahrscheinlicher schien, als auf cholinerge, da Physostigmin den durch d-Tubocurarin hervorgerufenen choreiformen Status nicht beeinflusste.

5.3.5.5. ROBERTS' Hypothese von einem defekten GABA-System bei der Schizophrenie: ROBERTS (397) postulierte 1972 einen Defekt im GABA-System bei der Schizophrenie: ausgehend von der Bedeutung der GABA/Mono-

lierte 1972 einen Defekt im GABA-System bei der Schizophrenie: ausgehend von der Bedeutung der GABA/Mono-

amin-Balance bei der Äquilibration der Haltung, postulierte er eine solche auch für höhere Funktionen und deren Störung bei der Schizophrenie; da die GABA-Konzentration im Hirngewebe selbst bei Biopsiematerial innerhalb von Sekunden zunimmt, schlägt der Autor vor, statt dessen die Glutamatdecarboxylase-Aktivität zu untersuchen.

Ein anderer Weg wäre die Gabe von Diphenylhydantoin, das GABA-erge Zellen zu stimulieren scheint (247) und das in der Tat eine gewisse, wenn auch nicht sehr überzeugende Wirkung bei chronisch Schizophrenen zu haben scheint (329, 431).

Dies ist bis jetzt eigentlich der einzige Hinweis für die Richtigkeit von ROBERTS' doch sehr spekulativer Hypothese.

(Weiter oben berichteten wir über Hinweise, die nahe legen, daß dem Zustandekommen schizophreniformer Symptome mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ein überaktives DA-erges System zu Grunde liegt; ein solches kann natürlich - wie bei der Chorea HUNTINGTON - durch ein GABA-Defizit mitbedingt sein, das bei dieser das striare Filter stört; es liegt jedoch näher, daß bei der Schizophrenie die Filterfunktion des "limbischen Striatum" (STEVENS, Ref. 458) gestört sein könnte. Man würde sie sich dann als eine Art "limbischer Chorea" vorstellen; für eine Beteiligung GABA-erger Mechanismen bei diesem limbischen Filter fehlen jedoch die Hinweise.)

Eine Möglichkeit der klinischen Überprüfung böte ein Versuch mit der Dipropylessigsäure (Ergenyl^R), welche

anscheinend den GABA-Gehalt im Gehirn nachhaltig erhöht (498). Eine solche Studie liegt unseres Wissens bisher noch nicht vor.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß INH und Phenelzin, von denen als MAO-Hemmern eher zu erwarten wäre, daß sie schizophrene Symptome verschlechterten, den GABA-Gehalt im Gehirn -möglicherweise über eine Hemmung der GABA-T - ebenfalls erhöhen (364).

5.3.5.6 GABA und Neuroleptika: JANSEN wies 1965 (232) und 1967 (233) auf eine Konformationsähnlichkeit zwischen potenten Neuroleptika und GABA hin und postuliert, daß sie sich mit den GABA-Rezeptoren verbinden und an den DA-ergen Zellen des nigrostriären Systems einen GABA-ähnlichen depressorischen Effekt haben.

Dem wurde aber im Weiteren nicht nachgegangen. Erst in letzter Zeit untersuchten KIM und HASSLER (265) den Effekt von Haloperidol auf das GABA-System im Striatum und der SN und fanden 1 Stunde nach einmaliger Haloperidolgabe eine hochsignifikante Verminderung im GABA-Gehalt des Rattenstriatums um 37 % und in der SN um 19 % bei unbeeinflusster Aktivität von GAD und GABA-T.

Die Autoren schlugen vor, daß die Haloperidol-induzierte Abnahme im GABA-Gehalt in den strio-nigralen Neuronen eine verminderte Hemmung DA-erger nigrostriärer Neuronen und so einen gesteigerten turn over und eine erhöhte HVA-Konzentration zur Folge hat. Wie es jedoch zur Abnahme im GABA-Gehalt kommt, blieb

unklar.

5.3.6 Neuroleptika und Liquorbefunde beim Menschen

Von den besprochenen Transmittersystemen wurden im liquor cerebrospinalis des Menschen hinsichtlich der neuroleptischen Wirkung bislang vor allem das DA-erge anhand seines Hauptmetaboliten HVA (225), und das serotonerge anhand der 5-HIAA (31) untersucht. Über das noradrenerge mit dem Hauptmetaboliten MHPG (312,316,417) gibt es nur wenig Liquorbefunde. Das cholinerge und das GABA-erge System entziehen sich einem solchen Zugang weitgehend, da beide Transmitter auch im Rückenmark freigesetzt werden. Die Aktivität beider Systeme ließe sich zwar nicht an den Metaboliten, sondern an der Aktivität der spezifischen Synthetasen erfassen, doch bliebe bei dem lumbalen Zugang sehr fraglich, wieviel davon aus dem Gehirn kommt.

5.3.6.1.1 Homovanillinsäure: Die HVA gelangt in den Liquor indes nur aus dem Hirn* (167,357,372), wobei die Sekretionsrate in die Ventrikel nach SOURKES (438) beim Menschen bei $0.168 \mu\text{g}/\text{min}$ liegt.

Ein aktiver Transport scheint wahrscheinlich (389).

5.3.6.1.2 5-HIAA: Die 5-Hydroxyindolessigsäure im liquor cerebrospinalis wurde ausgehend von der Vorstellung, daß sie ein Gradmesser serotonerger Vorgänge im ZNS sei, mehrfach bei psychiatrischen Patienten

* v.a. aus dem caudatum

untersucht (66,386,463).

Befunde an Patienten mit spinalem Block (11,167,383) legen jedoch nahe, daß der Hauptbetrag an 5-HIAA im Liquor aus tieferen Strukturen stammt.

Serotonerge Nervenendigungen im Rückenmark sind bei verschiedenen Spezies nachgewiesen (8,23,89).

Überdies dürften nur 10% der 5-HIAA das Gehirn auf dem Liquorweg verlassen, 90% jedoch über die Blutbahn (326), was die Aussagekraft von Messungen im lumbalen Liquor zusätzlich einschränkt.

5.3.6.1.3 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol (MHPG):

Ähnliches dürfte auch für das MHPG gelten, dessen Konzentration bei Patienten mit Querschnitt deutlich niedriger ist (383), sodaß das Rückenmark zu der Synthese beitragen dürfte.

Im Gegensatz zu den beiden vorher besprochenen Metaboliten, läßt sich der Abtransport über die Blutbahn hier nicht mit Probenecid verhindern (285).

5.3.6.2 Monoaminmetaboliten und Probenecid

Am aussagekräftigsten sind also Veränderungen in der Konzentration der HVA, mit Zurückhaltung interpretiert werden müssen die Resultate hinsichtlich der 5-HIAA- und MHPG-Konzentration im lumbalen Liquor. Die Anwendung von Probenecid wurde versucht, um zu genaueren Ergebnissen zu gelangen, ist aber nicht unproblematisch, da sie, wie gesagt, den Abtransport der MHPG nicht verhindern kann und, was HVA und 5-HIAA angeht, immerhin einen Eingriff in das zu messende System darstellt, sodaß sich erstens damit keine

Information über die Akkumulationsrate der Metaboliten gewinnen läßt (285), zweitens sei daran erinnert, daß auch für den Transport vom Gehirn in den Liquorraum zumindest für HVA ein aktiver Transportmechanismus vorzuliegen scheint (32,389), von dem dann nicht auszuschließen wäre, daß er durch Probenecid ebenfalls geblockt werden könnte; als drittes ist nicht zu vergessen, daß für den Probenecid-Test immerhin die Applikation von Grammbeträgen nötig ist. Aus diesen Gründen konnten wir uns nicht zu einer Anwendung von Probenecid entschließen.

5.3.6.3 Zum Einfluß der Entnahmetechnik auf den Metabolitengehalt im Liquor: In der Technik der Liquorentnahme und der entnommenen Menge entsprachen wir den Vorschlägen, die SIEVER et al. 1975 auf Grund des von ihnen gefundenen Liquorgradienten für Monoaminmetaboliten machten (430).

Zur Zeit der Durchführung unserer Studie war uns diese Arbeit selbstverständlich noch nicht bekannt

5.3.6.4 Veränderungen im Metabolitengehalt unter neuroleptischer Therapie

Von Antidepressiva ist bekannt, daß bei gleicher oraler Dosis ein von Patient zu Patient sehr unterschiedlicher Plasmaspiegel erreicht wird, von dessen Optimalbereich jedoch die therapeutische Wirkung abzuhängen scheint (84).

Über Neuroleptika gibt es in dieser Hinsicht kaum

pharmakokinetische Literatur (403), was nicht zuletzt auch an der unüberschaubaren Fülle biologisch aktiver Metaboliten liegen dürfte; es wäre aber denkbar, daß die Konzentration der Monoaminmetaboliten im Liquor auch eine Funktion der peroralen Resorption ist. Weitere Arbeiten sollten hier unbedingt Klarheit schaffen.

5.6.3.4.1 Basiswerte im Vergleich mit der Literatur: Die Ausgangskonzentration der Metaboliten (Tag 0) lag bei beiden Gruppen im Bereich der aus der Literatur bekannten vergleichbaren Werte (Tab.25). Wir konnten, ebenso wie BOWERS (65), die Befunde RIMON's von hohen HVA-Basiswerten bei paranoiden Psychosen (395) nicht bestätigen.

Es ist bekannt, daß unter diversen Neuroleptika die Konzentration von HVA im liquor cerebrospinalis des Menschen zunimmt.

Einen solchen Anstieg, der aber die Grenze der Signifikanz nicht erreichte, fanden VAN PRAAG und Mitarbeiter sowohl unter Butyrophenonen wie Phenothiazinderivaten (387); signifikant wird dieser Anstieg unter Probenecid (65,95,387).

BOWERS fand ebenfalls mit der Probenecid-Technik einen signifikanten Anstieg der HVA, keine Veränderungen aber bei der 5-HIAA (65).

Zu den gleichen Ergebnissen gelangten auch CHASE (96) und FYRÖ et al. (165).

1973 berichteten wir über unsere Ergebnisse mit einer Gruppe von 11 psychotischen Patienten (406) und diskutierten als Grund für den nicht signifikanten

Tabelle 25

Studie	N	HVA	5-HIAA	MHPG
POST et al. (383)	29	22.4 $\pm$ 2.4	27.3 $\pm$ 1.6	12.2 $\pm$ 1.3
GUILLEMINAULT et al. (180)	34	36.07 $\pm$ 5.7	39.47 $\pm$ 7.91	-
GUMPERT et al. (181)	11	40. $\pm$ 14.	26. $\pm$ 8.	-
Gruppe I	16	36.9 $\pm$ 25.6	25.6 $\pm$ 17.2	8.3 $\pm$ 6.25(N = 13)
Gruppe II	9	30.6 $\pm$ 16.5	20. $\pm$ 12.2	10.3 $\pm$ 8.4

Basiswerte der Metaboliten biogener Amine im Liquor
(ohne neuroleptische Behandlung)

(ca.30%) Anstieg der HVA nach 15-tägiger standardisierter Behandlung mit Haloperidol, daß sich möglicherweise im Dopaminstoffwechsel eine Toleranz entwickelt habe und der Anstieg vor dem 15.Tag größer gewesen sei (138).

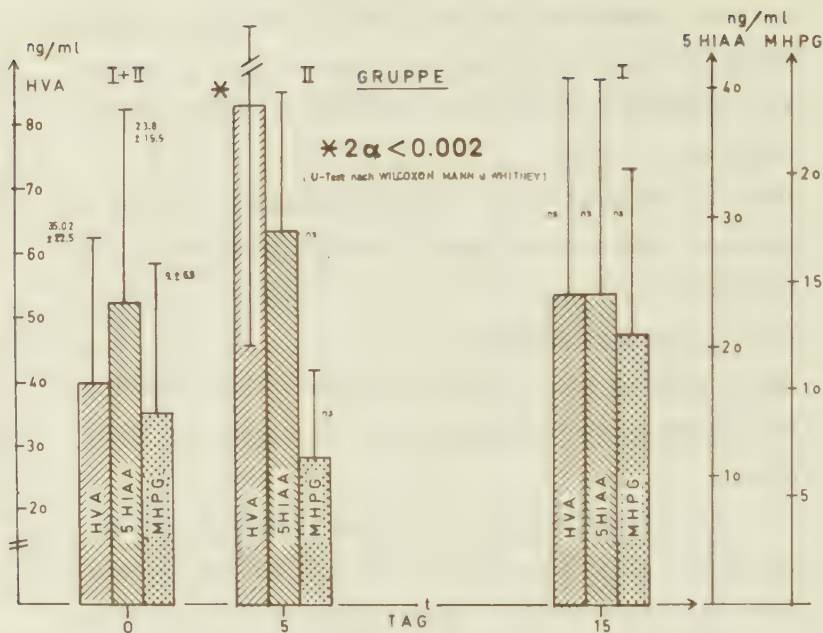
Deshalb überprüften wir unsere Ergebnisse erneut und an einer größeren Fallzahl und schlossen eine klinische vergleichbare Gruppe (II) an, die wir schon nach 5 Tagen punktierten.

Dabei zeigten sich beide Gruppen auch hinsichtlich der biochemischen Parameter als vergleichbar (Tab. 26).

Wir fanden nach 5 Tagen einen Anstieg der HVA um 154%, nach 15 Tagen einen solchen um 30%, was wir 1974, als wir auf dem I. World Congr. of Biol. Psychiat. in Buenos Aires Teile unserer Arbeit vortrugen, als Toleranzphänomen deuteten (408). (vgl. auch Abb. 15). Inzwischen wurde dieses Ergebnis auch von anderen Autoren bestätigt: GERLACH et al. (173) fanden 1975 bei einer Gruppe von 8 chronisch Schizophrenen nach 4 Tagen einen Anstieg um 108%, nach 21 Tagen 76%, während sich die 5-HIAA nicht veränderte (diese Werte unter Probenecid); sie deuteten das Verhalten der HVA ebenfalls als Ausdruck eines Toleranzphänomens.

Die 5-HIAA hatte nach 5 Tagen bei der Gruppe II leicht zugenommen und war nach 15 Tagen (Gruppe I) gefallen und zwar unter den Ausgangswert. Beide Veränderungen waren nicht signifikant.

Das MHPG verhält sich bei unserem Material konträr zur HVA, es ist nach 5 Tagen (nicht signifikant)



- Abb. 15 -

Das Verhalten der Monoaminmetaboliten im Liquor unter neuroleptischer Therapie mit Haloperidol: Toleranzentwicklung im HVA-System. Der statistische Vergleich erfolgte hier mit den aus Gruppe I und II gemittelten Werten für Tag 0 (Basiswert), was zulässig ist, da die Werte beider Gruppen derselben Grundgesamtheit entstammen (Tab. 26). Mit diesem Basalwert wurden verglichen die Werte der Zweitpunktion: an Tag 5 für Gruppe II, an Tag 15 für Gruppe I mittels des U-Tests nach WILCOXON, MANN und WHITNEY. Die Veränderung im MHPG erreicht so die Signifikanz nicht (geringere Schärfe gegenüber dem gepaarten Test?)

TABELLE 26

1. RANG-DISPERSIONS-TEST (SIEGEL-TUKEY)

A. HVA	$2_p = 0.6528$	N.S.
B. 5-HIAA	$2_p = 0.0562$	N.S.
C. MHPG	$2_p = 0.2542$	N.S.

2. KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-TEST

A. HVA	$\hat{D} = 0.1875$	$(D_{0.05} \approx 0.566)$	N.S.
B. 5-HIAA	$\hat{D} = 0.3264$	$(D_{0.05} \approx 0.566)$	N.S.
C. MHPG	$\hat{D} = 0.3175$	$(D_{0.05} \approx 0.581)$	N.S.

AUF DEM 5% NIVEAU KEIN UNTERSCHIED
ZWISCHEN BEIDEN GRUPPEN IN DER
VERTEILUNG DER BIOCHEM.PARAMETER

gefallen und stieg nach 15 Tagen signifikant ($2\alpha < 0.02$) über den Ausgangswert.

5.3.6.5 Zum Toleranzphänomen biochemischer Parameter unter neuroleptischer Therapie

5.3.6.5.1 Tierexperimentelle Befunde: ASPER und Mitarbeiter (34) fanden 1973 im Tierexperiment beim Vergleich von akuter und chronischer Applikation von Ioxapin und Haloperidol bei chronischer Gabe eine deutliche Abnahme von Katalepsie, Apomorphinantagonismus und DA-turn over.

Die Autoren machen für diese Toleranz sowohl hinsichtlich "extrapyramidaler" Wirkungen als auch einer Re-normalisierung des gesteigerten DA-Stoffwechsel einen Verlust an Sensitivität der striären Neuronen gegenüber Neuroleptics verantwortlich, wobei sie nachweisen konnten, daß diesem Phänomen keine direkte Wirkung auf die Enzyme des Catecholaminstoffwechsels zu Grunde liegt, sodaß eine Enzyminduktion ausscheidet (149, 314, 428).

5.3.6.5.2 Verhältnisse beim Menschen: Wir dürfen also unsere Ergebnisse beim Menschen hinsichtlich des DA-Stoffwechsels mit großer Wahrscheinlichkeit als Toleranzentwicklung deuten, wobei noch unklar bleiben muß, über welchen Mechanismus sich diese Toleranz entwickelt.

Unter dem Aspekt der Toleranz wird auch verständlich, warum bei neuroleptischer Dauertherapie nach einer gewissen Zeit oft auf Antiparkinsonmittel verzichtet

werden kann (275,351). Dies gilt auch für parenterale Gabe, sodaß eine verminderte Resorption als Grund ausscheidet.

Da auch eine Enzyminduktion auszuschneiden scheint, muß es sich also um eine Gewöhnung vom Typ III (351) handeln (pharmakodynamische Toleranz, Ref.229).

Dies gilt nur für die epm und selbstverständlich nicht für die antipsychotische Wirkung, gegen die sich keine Gewöhnung entwickelt, was ein weiterer Hinweis ist, daß der epm und der antipsychotischen Wirkung nicht der gleiche Mechanismus zu Grunde liegen kann.

Kreuztoleranz des DA-HVA-Systemes bei Neuroleptika ist im Tierexperiment bekannt (34,415).

Beim Menschen ist unseres Wissens noch nicht nachgewiesen.

Dies wäre mit vergleichbar angelegten Studien möglich; z.B. eine Langzeitstudie mit Punktion am 0., 15. und 30. Tag und Medikamentenwechsel am 15. Tag, oder analog mit Umsetzen am 5. Tag und Drittpunktion am 10. Tag u.s.w.

Wie wir zeigten, blieb die Konzentration der 5-HIAA praktisch unverändert, was mit anderen Autoren gut übereinstimmt (65,96,165).

Über einen Befund, wie die signifikante Konzentrationserhöhung des MHPG nach 15 Tagen ist unseres Wissens noch nicht berichtet worden.

Das NA/MHPG-System ist, wie oben ausgeführt, anhand von Liquorbefunden nur mit Zurückhaltung zu interpretieren; es wäre aber immerhin möglich, daß das MHPG sich analog der HVA, aber mit einer zeitlichen Ver-

setzung von ca. 10 Tagen,verhält,also später "anspringt".

Untersuchungen mit einem größeren zeitlichen Raster (etwa mit Punktion nach 30 Tagen) können hier Aufschluß geben.

Wir konnten unser Material nicht hinsichtlich der Konzentration von DOPAC im Liquor,des zweiten wichtigen Metaboliten des DA (Abb.¹³),untersuchen. Es sind uns auch keine solche Studien unter neuroleptischer Therapie beim Menschen bekannt. Das Tierexperiment legt,wie schon erwähnt,nahe,daß im limbischen System,im Gegensatz zum Striatum,nicht HVA,sondern DOPAC der Hauptmetabolit ist (493). Angesichts der von uns weiter oben eingehend diskutierten Evidenz für eine wesentliche Mitbeteiligung des DA-ergen mesolimbischen Systems bei der neuroleptischen Wirkung waren solche Untersuchungen dringend notwendig,insbesondere auch Langzeitstudien,wobei auf eine Verschiebung im Quotienten HVA/DOPAC zu achten ware,der ein Maß sein könnte für das Verhältnis von epm zu antipsychotischer Qualität eines Neuroleptikums.

Lohnend dürfte auch eine Untersuchung mit gleichem Aufbau,wie die vorliegende,eventuell in Doppelblindanordnung gegen Clozapin,sein in Hinblick auf den HVA/DOPAC-Quotienten.

5.4 Zum Konnex von antipsychotischer und extrapyramidalmotorischer Wirkung

5.4.1 Zur Fragwürdigkeit eines solchen Zusammenhan-
ges: Wir haben also bisher folgende Gründe gegen ei-
nen solchen Konnex von antipsychotischer und epm Wir-
kung gefunden:

1. Es gibt Antipsychotika anscheinend ohne epm Wirkung (Clozapin)
2. Anticholinerge Therapie der neurologischen Begleitwirkungen gängiger Neuroleptika hebt die antipsychotische Wirkung nicht auf.*
3. Wir konnten einen antipsychotischen Effekt bei Haloperidol schon vor dem Auftreten epm Begleitwirkungen nachweisen.
4. Wir konnten unter Haloperidol Toleranzentwick-
im DA-Stoffwechsel nachweisen, nicht in der anti-
psychotischen Wirkung.

Aus diesen Gründen versuchten wir, an unserem Materi-
al eine statistische Korrelationsanalyse der einzel-
nen Parameter durchzuführen.

5.4.2 Zur Problematik statistisch signifikanter Kor-
relationen: Die Analyse der Korrelation von Meßdaten
ist nicht ohne Problematik: der positive Beweis einer
kausalen Korrelation liegt außerhalb der statisti-
schen Möglichkeiten und ist eine Frage der plausiblen
Interpretation (410).

KOLLER (281, 282) gibt eine Art Entscheidungsbaum an,
der per exclusionem auf kausale Korrelationen schlie-
ßen läßt, doch ist sein Verfahren nicht immer durch-

* sc. in therapeutischen Dosen!

führbar.

Einer solchen Interpretationsschwierigkeit ist man beim Vorliegen von statistisch nicht signifikanten Korrelationen enthoben: die Unmöglichkeit, die Nullhypothese, es bestünde keine Korrelation, zu verwerfen, schießt auf dem gewählten Signifikanzniveau einen kausalen Konnex automatisch mit aus.

Naturgemäß haben verteilungsfreie Verfahren, deren wir uns in dieser Arbeit allein bedienen, eine etwas geringere Trennschärfe (power), als parametrische; sie sind konservativer, sodaß das Risiko, eine falsche Nullhypothese beizubehalten, etwas größer ist (Fehler 2. Art), wir bestimmten daher für den Fehler 1. Art $2\alpha < 0.05$, um β klein zu halten.

5.4.3 Ergebnisse der Korrelationsanalyse: Die Durchsicht der Tab. 18 bis 25 ergibt folgende signifikanten Korrelationen:

Gruppe I, Tag 0 auf 10

1. SIMPSON-Skala mit Tremor: $2\alpha < 0.05$ (G)

2. F(max.) mit $t_{\text{willk.}}$: $2\alpha < 0.01$ (G)

Gruppe I, Tag 5 auf 10

1. Wahn mit $t_{\text{willk.}}$: $2\alpha < 0.05$

2. SIMPSON-Skala mit Tremor: $2\alpha < 0.01$ (G)

Die mit (G) gekennzeichneten Zusammenhänge lassen sich ohne weiteres als Gemeinsamkeitskorrelation begreifen: es ist dies evident für Tremor und Entwicklung eines Parkinsonoids in der SIMPSON-Skala, da der Tremor zusammen mit Rigor und Akinese den Parkinsonismus ausmacht; ebenso ist es klar, daß die Anzahl der Fehler zunimmt, wenn die für die Testaufgabe auch bei

Ausführung nach Genauigkeit benötigte Zeit abnimmt. die Aufgabe also flüchtiger ausgeführt wird.

Bei der Korrelation von Abnahmes des Wahnes und Abnahme der zum "tapping" benötigten Zeit, könnte es sich um eine Inhomogenitätskorrelation handeln, da, wie Abb. 16 zeigt, ein Teil der Wertpaare deutlich "clustern"; wir müssten aber, gefragt, wie die Inhomogenität zustande gekommen sei, die Antwort schuldig bleiben.

Andererseits wäre auch hier eine Gemeinsamkeitskorrelation immerhin plausibel, denn es ist gut möglich, daß mit dem Rückgang des Wahnes und der damit verbundenen Schwierigkeit, sich auf etwas anderes, als den Wahninhalt, zu konzentrieren, auch die Ausführung von Testaufgaben, welche ein gewisses Maß an Konzentration fordern, in kürzerer Zeit möglich wird.

Jedenfalls scheint uns eine kausale Korrelation unwahrscheinlich, nicht zuletzt auch deshalb, weil der korrelative Zusammenhang zwischen Wahn und $t_{willk.}$ sich trotz weiterer psychopathologischer Besserung am 15. Tag nicht wiederfinden ließ.

Unter diesen Voraussetzungen korrelierte die Besserung in der Psychopathologie weder mit gröberen (SIMPSON-Skala), noch mit feineren Störungen der Extrapyramidalmotorik (Schriftprobe). Eine zwischen 5. und 10. Tag auftauchende Korrelation zwischen Abnahme des Wahnes und der für das "tapping" benötigten Zeit scheint höchstwahrscheinlich nicht kausal zu

sein, spräche aber auch dann sogar gegen einen solchen Zusammenhang, da die Abnahme der beim tapping benötigten Zeit, wenn man sie als feinmotorisches Symptom wertete, sich dann nur als Symptom der Besserung der Feinmotorik deuten läßt, die Hypothese von einem Kausalkonnex zwischen antipsychotischer und extrapyramidalen Wirkung aber nur mit einer Verschlechterung vereinbaren ließe.

Es korreliert also die psychopathologische Besserung weder mit einer groben, noch feinmotorischen "extrapyramidalen" Verschlechterung, noch ließen sich korrelative Zusammenhänge zu den Monoaminmetaboliten finden, sodaß die Hypothese von einem therapeutisch notwendigen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Wirkung und extrapyramidalen Begleitwirkung, wie sie in der Vergangenheit mehrfach formuliert worden ist, als falsifiziert betrachtet werden kann.

Man könnte nun das Fehlen eines signifikanten Zusammenhanges zwischen HVA-Anstieg und psychopathologischer Besserung bei der Gruppe II als Argument gegen die DA-Theorie der Schizophrenie deuten, sollte dabei aber nicht vergessen, daß der Stoffwechsel im mesolimbischen System, dessen Relevanz für den antipsychotischen Effekt wir aufzuzeigen versucht hatten, in stärkerem Maße in Richtung DOPAC, als HVA bewegt. Dies könnte eine mögliche Erklärung für das Fehlen einer solchen Korrelation sein und macht weitere Untersuchungen dringend nötig.

Unter den oben beschriebenen biologisch-psychiatrischen Hypothesen über den Ursprung paranoid-halluzinatorischer Psychosen bzw. Schizophrenien sprechen unsere Ergebnisse jedenfalls am ehesten für die dopaminerge Theorie.

Zwar konnten wir bei den unbehandelten Patienten keine deutlichen Unterschiede im Metabolitengehalt zu den vergleichbaren "Normalwerten" in der Literatur finden, das dopaminerge System reagierte jedoch unter den untersuchten biochemischen Parametern am deutlichsten und seine Reaktion war auch, obschon sich keine signifikante Korrelation zur psychopathologischen Besserung finden ließ, dieser auf der Zeitachse enger benachbart, als die des MHPG.

Unter den gegebenen Umständen scheint es uns nicht unwahrscheinlich, daß sich mit dem Quotienten HVA/DO-PAC eine signifikante Korrelation hätte finden lassen können.

Gegen die Serotoninhypothese spricht die geringe Reagibilität dieses Systems unter neuroleptischer Therapie (Immer in Anbetracht der wenig sicheren Aussagekraft der 5-HIAA), gegen die Noradrenalinhypothese, daß eine signifikante Veränderung des MHPG zeitlich eindeutig nach der psychopathologischen Besserung erfolgte (auch hier denke man an die beschränkte Aussagekraft dieses Metaboliten).

Die GABA-Hypothese konnten wir mit unseren Mitteln nicht überprüfen.

Wir konnten also hinsichtlich der dopaminergen Hypothese keine positive Bestätigung erbringen, es lassen

aber die referierte Literatur ebenso wie unsere Ergebnisse diese am wenigsten unwahrscheinlich erscheinen.

Eindeutigere Aussagen jedenfalls konnten wir hinsichtlich der Bedeutung des nigrostriären dopaminergen Systems machen: nach den vorliegenden Befunden scheint es ziemlich unwahrscheinlich, daß ihm bei der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika eine entscheidende Bedeutung zukommen könne, was letztlich auch gegen seine Rolle beim Zustandekommen psychotischer Symptome spräche.

Hält man an der dopaminergen Theorie aber fest, so läge es nahe, der Bedeutung mesolimbischer Strukturen - auch hier auf Grund der geringeren Unwahrscheinlichkeit - nachzugehen.

Eine Möglichkeit dazu böte der erwähnte Quotient HVA/DOPAC.

Zusammenfassung

Im Zeitraum 1973/4 wurden 30 unvorbehandelte Patienten mit paranoid-halluzinatorischem Syndrom überwiegend bei Schizophrenie (14 Männer, 16 Frauen, Durchschnittsalter 33.4 Jahre) untersucht. Alle Patienten waren seit mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studie ohne Psychopharmaka.

Die Behandlung erfolgte mit einer standardisierten Dosis von Haloperidol. Biperiden (Akineton^R) wurde nur ausnahmsweise und zwar in Fällen von Frühdyskinesien gegeben.

Gruppe I (20 Patienten, davon zu Beginn 2 Abbrüche, abgeschlossen bei 9 Männern und 9 Frauen) wurde über 15 Tage beobachtet.

Bei Gruppe II (6 Männer, 4 Frauen, keine Abbrüche) erstreckte sich die Untersuchung über 5 Tage.

Nach einem definierten Zeitraster wurde psychopathologischer Befund (anhand des AMP-Systems), Entwicklung eines Parkinsonoids (anhand der Skalen von WEBSTER und SIMPSON) und - im psychoexperimentellen Test - Veränderungen der Feinmotorik untersucht. Bei beiden Gruppen wurde zu Beginn und am Ende der Studie unter Standardbedingungen lumbaler Liquor entnommen, bei - 40°C eingefroren und sein Gehalt an Homovanillinsäure (HVA), 5-Hydroxy-indol-essigsäure (5-HIAA) und 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol (MHPG) bestimmt.

Im einleitenden Teil der Arbeit wird auf die Geschichte des Begriffes "Neuroleptikum" eingegangen und anhand der Literatur - unter Berücksichtigung der Ergebnisse mit Clozapin - seine Fragwürdigkeit aufgezeigt; HAASE's Konzept von der Hemmung der Feinmotorik als einer *conditio sine qua non* neuroleptischer Wirkung wird auf seine Herkunft untersucht und kritisch gewürdigt.

In der Diskussion wird eingegangen auf die unter Neuroleptika zu erwartenden extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen und ihre Quantifizierung, und der ihnen möglicherweise zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus besprochen. Fragwürdigkeiten des klinischen Konzeptes von der Extrapyramidalmotorik werden aufgezeigt.

Eingehend gewürdigt werden die wichtigsten Überträgerstoffe des ZNS hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Pathophysiologie extrapyramidalmotorischer Störungen, paranoid-halluzinatorischer Psychosen und neuroleptischer Wirkweise.

Anhand der Literatur wurden Hinweise für eine Beteiligung dopaminergere Systeme sowohl für die Pathophysiologie von Schizophrenien, als auch für die therapeutische Wirkung der Neuroleptika aufgezeigt und die Bedeutung mesolimbischer Strukturen für diese Phänomene besprochen.

Auf diesem Hintergrund werden die Ergebnisse der Studie diskutiert, die sich, wie folgt, zusammenfassen lassen:

1. Bei der Gruppe I liefen die Veränderungen der beiden "Zielsymptome" Wahn und formale Denkstörungen parallel: sie hatten bereits nach 5 Tagen signifikant abgenommen und taten dies auch im weiteren Verlauf. Bei der Gruppe II war die Abnahme des Wahns nach 5 Tagen signifikant, die der formalen Denkstörungen erreichte die Signifikanz nicht, war jedoch auch zu Beginn in geringerer Ausprägung vorhanden.
2. Die Entwicklung eines Parkinsonoids schlug sich bei Gruppe I in den Skalen von WEBSTER und SIMPSON gleichermaßen nieder. Signifikant wurde die Entwicklung eines Parkinsonoids erst zwischen dem 5. und 10. Tag, als eine entscheidende psychopathologische Besserung schon eingetreten war. Gruppe II entwickelte, wie demnach zu erwarten, kein signifikantes Parkinsonoid.
3. Die einzelnen, zur psychoexperimentellen Untersuchung herangezogenen Parameter verhielten sich uneinheitlich. Entscheidend ist, daß die von uns zur objektiveren Befundung planimetrisch ausgewertete Schriftprobe sich erst nach dem 10. Tag signifikant veränderte, als eine bedeutende psychopathologische Besserung schon längst eingetreten war.
4. Im Liquor cerebrospinalis veränderte sich der Gehalt an 5-HIAA als Ausdruck des Serotoninstoffwechsels bei beiden Gruppen nicht

wesentlich. Die Homovanillinsäure (HVA) als Anhalt für den Dopaminstoffwechsel zeigte nach 5 Tagen (Gruppe II) einen Anstieg über 150% des Basiswertes und fiel nach 15 Tagen (Gruppe I) auf 30% über den Wert des Tages 0 ab. Dieses Verhalten wurde als Entwicklung einer Toleranz des Dopaminstoffwechsels gedeutet.

Das MHPG als Ausdruck des Noradrenalinstoffwechsels war nach 5 Tagen (Gruppe II) schwach abgefallen und stieg nach 15 Tagen (Gruppe I) auf 57% über den Basiswert. Eine versetzte zeitliche Reagibilität des noradrenergen Systems wurde diskutiert. Man könnte die verspätete Reaktion des noradrenergen Systems als Hinweis gegen die Noradrenalintheorie der Schizophrenie interpretieren.

5. Eine Analyse des vorliegenden Materials anhand des SPEARMAN'schen Rangkorrelationskoeffizienten zeigte, daß die Besserung der Psychopathologie weder mit der Entwicklung eines Parkinsonoids, noch einer Veränderung der Schriftprobe, noch den biochemischen Parametern korreliert ist, sodaß angesichts dieser Ergebnisse ein Zusammenhang zwischen antipsychotischen und extrapyramidalmotorischen Qualitäten auch bei einem klassischen Neuroleptikum, wie dem Haloperidol, sehr fraglich geworden ist.

Es werden weitere vergleichbare Studien vorgeschlagen hinsichtlich des Verhaltens biogener Amine bei längerer neuroleptischer Therapie, bei Vorbehandlung mit anderen Neuroleptika hinsichtlich Kreuztoleranz und hinsichtlich des Verhältnisses HVA/DOPAC unter verschiedenen Antipsychotika incl. Clozapin.

7. Appendix

7.1 Testbogen für extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen unter Haloperidol

7.2 Operationalisierung der rating scales für Akathisie und Frühdyskinesie

Die Operationalisierung der Skalen von WEBSTER und von SIMPSON entnehme man der Literatur.

P A R K I N S O N O I D N A C H N E U R O L E P T I K A

(Testbogen für extrapyramidalmotorische Begleit-
wirkungen unter HALOPERIDOL)

Krankenakte Nr.

Adressette:

Rechts-/Linkshänder

Männl./Weibl.

Programm: 5 Tage

15 Tage

Versuchsbeginn:

Versuchsende:

Abbruch: (Datum, kurze Begründung)

Dosis:

VERSUCHSPLAN

Tag	Datum	Proben	AMP-Rating	EPS-Rating
-1				
0		Blut, Liquor	3 und 4	x
1				
2				
3				x
4				
5		Blut, (Liquor [☆])	3 und 4	x
6				
7				x
8				
9				
10		Blut	3 und 4	x
11				
12				
13				x
14				
15		Blut, Liquor	3 und 4	x
16				



5 Tage - Programm

ZUR ANAMNESE

1. Allgem. Anamnese: (in Stichworten)

(Neurolog. und psychiatr. Erkrankungen in der Familienanamnese, internist. Anamnese, Traumen, Intoxikationen, Alkohol)

2. Spezielle Anamnese:

a) psychiatrische Anamnese:

(Ersterkrankung, Vorerkrankungen nach Symptomen und Behandlung, jetziger psychopathologischer Status)

b) Extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen bei neuroleptischer Behandlung von Vorerkrankungen:

3. Medikamentöse Anamnese:

a) Neuroleptika: seit wann:

Dosis:

Wirkung

b) Antiparkinsonmittel: seit wann:

Dosis:

Wirkung:

c) Andere Medikamente:

UNTERSUCHUNGSBOGEN 1A. Befunde o 1 2 3

Datum

Vegetative Bef.

Schwindel

Agrypnie

Hypersomnie

Mundtrockenh.

Sialorrhoe

Schwitzen

Dermatograph.

Cephalgie

Gastrointest. Bef.

Appetitzunahme

Appetitabnahme

Übelkeit

Erbrechen

Diarrhoe

Obstipation

Kardiovask. Bef.

RR im Liegen

RR im Stehen

Puls im Lieg.

Puls im Steh.

Sonstiges/Bemerkungen

UNTERSUCHUNGSBOGEN 2

Datum

Neurologische Befunde: (l/r) o 1 2 3

BSR

TSR

RPR

MAYER

TRÖMNER

BHR

PSR

ASR

BABINSKI

GORDON

OPPENHEIM

Fußklonus

Patellarkl.

Primitivreflexe:

Glabella

Perioral

Greifrefl.

Palmomentarl.

Sonstiges/Bemerkungen:

UNTERSUCHUNGSBOGEN 3Rating scales

Datum

--	--	--	--	--	--	--	--

WEBSTER-Scale

Bradykin.d.Hände							
Rigidität							
Haltung							
Mitschwing.d.Arme							
Gang							
Tremor							
Facies							
Seborrhoe							
Sprache							
Selbstständigk.							

SIMPSON-Scale

Gang							
Tremor							
Armfall							
Rigor Schulter							
Rigor Ellbogen							
Rigor Handgel.							
Speichelfluß							
Glabella-Refl.							
Beinpendeln							
Kopffall							

UNTERSUCHUNGSBOGEN 4 (rating scales, Fortsetz.)

Datum

Tremor

0123

Haltungstr.

Ruhetremor

Intentionstr.

veget. Tremor

Akathisie*

innere Unruhe

Unfäh. z. Sitzen

Tritt v. einem
Fuß auf d. and.

Ablenkbarkeit

Frühdyskinesie*

Zunge

Schlundmusk.

Perioralreg.

Trismus

Blickkrampf

Hals (choreoathet.
od. torsionsdyston)

Schulter/Arm (cho-
reoath./tors.dyst.)

Lange Rumpfmusk.

Atemmusk.

Körperbalance

* Die Skalen zur Quantifizierung von Akath. und Frühdysk. standen uns zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht zur Verfügung, wurden aber u.a. auf Grund dieses Materials entwickelt. Hier beschränkten wir uns b.d. Auswertung auf Vorhanden-/Nichtvorhandensein von Akathisie und Frühdyskinesie

UNTERSUCHUNGSBOGEN 5 (Experimentelle Befunde)

Datum

1. Steckversuch:

Lochschabl.(15):

(c/20 ")

Quadrat:

(genau)

Tr.

Fe.

t

(schnell)

Tr.

Fe.

t

2. Steckversuch:

Lochschabl.(15):

Quadrat:

(genau)

Tr.

Fe.

t

(schnell)

Tr.

Fe.

t

3. Steckversuch:

Lochschabl.(15):

Quadrat:

(genau)

t

(schnell)

Fe.

t = Zeit (sec.), Tr. = Treffer, Fe. = Fehler

UNTERSUCHUNGSBOGEN 6. SCHRIFTPROBE

Schriftprobe:

Name:.....

Datum:.....

t (sec.):.....

Alle meine Entchen

Schwimmen auf dem See

Köpfchen in das Wasser

Schwänzchen in die Höh

1

RATING SCALES FÜR AKATHISIE

UND FRÜHDYSKINESIE

1. Akathisie unter Neuroleptika

Items: 1. Gefühl der inneren Unruhe

2. Unfähigkeit zum Sitzen- oder Liegenbleiben

3. Tritt von einem Fuß auf den anderen

4. Ablenkbarkeit

1. und 2.: subjektive Angaben,

Grad 0 nicht vorhanden

1 unterdrückbar

2 nicht unterdrückbar

3.: objektive Beobachtung,

Grad 0 nicht vorhanden

1 kann auf Aufforderung unterdrückt werden

2 nicht unterdrückbar

4.: objektive Beobachtung, der Patient wird im Sitzen

beschäftigt (z.B. Schriftprobe), es wird beobachtet,

ob der Patient dadurch von seinen Beschwerden ab-

gelenkt werden kann.

Grad 0 keine Beschwerden vorhanden

1 ablenkbar

2 nicht ablenkbar

Auswertung: Bildung eines scores durch Addition der

Ausprägungsgrade der Items, Division der Summe durch

die Anzahl der Items (= 4)

Fründyskinetische Reaktionen unter Neuroleptika

10 Items, Ausprägungsgrade 0 1 2 3 4 (nicht vorhanden, leicht, mittel, schwer, sehr schwer)

Symptomarea/Item

1. Zunge: Grad 1: zwischen den Lippen gerade sichtbar,
2: deutlich herausgestreckt, einzelner Anfall, kürzer als 5 min.
3: weit herausgestreckt, Anfall länger als 5 min. oder mehrere Anfälle,
4: wie 3, verschwindet nach 1/2 Amp. Akineton i.v. nicht oder nur zögernd

2. Schlund: 1: subjektives Gefühl der Spannung, kein Palpationsbefund
2: Mundboden palpatorisch gespannt, einzelner Anfall, kürzer als 5 min.
3: Deutlicher Palpationsbefund, Dauer länger 5 min. oder mehrere Anfälle
4: analog zu 1. Zunge, 4

3. Perioralregion (gemeint sind hyperkinetische Phänomene):
1: Schnauzreflex auslösbar
2: Schnauzkrampf, einzelner Anfall oder Anfallsfolge (mehrmalige, rhythmische Schnauzenbildung), kürzer als 5 min.
3: mehrere Anfälle oder länger als 5 min.
4: analog oben

4. Trismus: 1: subjektives Spannungsgefühl im m. mas-

seter, kein objektiver Befund

2: m. masseter palpatorisch deutlich gespannt, Schwierigkeiten, den Mund zu öffnen, Dauer kürzer als 5 min.

3: Mund kann nicht geöffnet werden oder Dauer länger als 5 min.

4: analog oben

5. Blickkrampf (zu beobachten ist stets Blickwendung nach oben, nie nach unten):

1: einzelner Anfall sehr kurzer Dauer (kürzer als 1 min.)

2: deutlicher Anfall, kürzer als 5 min.

3: Dauer länger als 5 min.

4: analog oben

6. Hals (zu beobachten sind choreoathetotische oder torsionsdystone Bewegungsabläufe (Torticollis)):

1: kurzer Anfall (kürzer als 1 min.) oder Spannungsgefühl bei negativem Palpationsbefund im m. sternocleidomastoideus

2: deutlicher Anfall, länger als 5 min.

3: Dauer länger als 5 min.

4: analog oben

7. Schulter/Arm: Gradeinteilung wie bei 6. Hals, palpiert wird hier der m. trapezius

8. Lange Rumpfmuskulatur: torsionsdystone Abläufe mit Verziehung nach einer Körperseite symmetrisch o. bis zum

Onithotonus: 1:kurzer Anfall(1 min.) oder subjektives Spannungsgefühl bei negativem Palpationsbefund im m.erektor trunci
2;3;4: wie bei 6. Hals,palpiert wird der erektor trunci

9. Atemmuskulatur:

- 1:subjektives Gefühl der behinderten Atmung (wenn andere Ursachen ausschließen) bei negativem Befund
- 2:Rhythmischer Krampf der Atemmuskulatur ohne Zyanose,Dauer kürzer als 5 min.
- 3:Dauer länger als 5 min oder Zyanose
- 4:analog oben

10. Körperbalance:Beobachtung am frei stehenden Patienten,eventuell mit danebenstehenden Hilfspersonen.
Die Bewegungsabläufe beziehen auch Becken und Beine ein (im Gegensatz zu 8),sodaß der Patient Schwierigkeiten hat,das Gleichgewicht zu halten.

- 1:einzelner Anfall sehr kurzer Dauer (1 min.),ohne Verlust des Gleichgewichts ,wird meist nicht beobachtet werden können,sondern muß erfragt werden
- 2:deutlicher Anfall,Dauer kürzer als 5 min und/oder Verlust des Gleichgewichts
- 3:Dauer länger als 5 min.
- 4:analog oben

Bemerkung: Auswertung durch Bildung eines scores durch Addition der Grade der einzelnen Items und Division der Summe durch 10.

Will man die Skala zur Dokumentation vor Verwendung eines anderen Antiparkinsonmittels als Akineton verwenden, kann man bei jedem Item auf Grad 4 verzichten.

Literatur

- 1 ABOOD, L.G.:
The psychomimetic glycolate esters and related drugs.
In: Psychopharmacology; EFRON, D.H. (ed): 683-692
Publ. Health Service Publ. 1836;
US Government Printing Office, Washington, D.C.,
1968
- 2 ABRAMSKY, O., LAVY, S., and A. CARMON:
A test for objective evaluation of motor performance in Patients receiving L-DOPA for Parkinson's disease.
J. Neurol. Sci. 12 (1971): 105-108
- 3 ACKENHEIL, M., BECKMANN, H., GREIL, W., HOFFMANN, G., MARKIANOS, E., and J. RAESSE:
Antipsychotic efficacy of clozapine in correlation to changes in catecholamin metabolism in man.
In: The Phenothiazines and Structurally related Drugs; FORREST, C., CARR, T.C., and E. USDIN (eds.): 647-657,
Raven Press, New York, 1974
- 4 AGNOLI, A., CASACCHIA, M., RUGGERI, S., VOLANTE, F. ed N. ACCORNERO:
Azione dell'amantadina sul tremore parkinsoniano.
Minerva Med. 62 (1971): 3990-3993
- 5 AKERT, K. und B. ANDERSON:
Experimenteller Beitrag zur Physiologie des nucleus caudatus.
Act. Physiol. Scand. 22 (1951): 281-298
- 6 ALBE-FLEISSARD, D., ARFEL, G., GUIOT, G., DEMORE, P., and G. GUILBAUD:
Thalamic unit activity in man.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl. 25 (1967): 132-142
- 7 ALPERT, M., ANGRIST, B., DIAMOND, F., and S. GERSHON:
Comparison of diltan intoxication and acute alcohol psychoses.
In: Origins and Mechanisms of Halluzinations; KEUP, W. (ed.): 245-259
Plenum Press, New York, 1970
- 8 ANDÉN, N.-E.:
Distribution of monoamines and dihydroxyphenylalanine decarboxylase activity in the spinal cord.
Acta Physiol. Scand. 69 (1965): 197-203
- 9 ANDÉN, N.-E.:
Effects of amphetamine and some other drugs on central catecholamine mechanisms.

In: Amphetamines and Related Compounds; COSTA, E.
and S. GARATTINI (eds.): 447-462
Raven Press, New York, 1970

- 10 ANDÉN, N.-E.:
Dopamine turnover in the corpus striatum and the
limbic system after treatment with neuroleptic
and antiacetylcholine drugs.
J. Pharm. Pharmac. 24 (1972): 905-906
- 11 ANDÉN, N.-E. and P. BÉDARD:
Influences of cholinergic mechanisms on the func-
tion and turnover of brain dopamine.
J. Pharm. Pharmac. 23 (1971): 460-462
- 12 ANDÉN, N.-E., BUTCHER, S. G., CORRODI, H., FUXE, K., and
U. UNGERSTEDT:
Receptor activity and turnover of dopamine and
noradrenaline after neuroleptics.
Europ. J. Pharmacol. 11 (1970): 303-314
- 13 ANDÉN, N.-E., CARLSSON, A., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K.,
HILLARP, N. Å., and K. LARSSON:
Demonstrating and mapping out of nigro-neostri-
atal dopamine neurons.
Life Sci. 3 (1965): 523-530
- 14 ANDÉN, N.-E., CARLSSON, A., and J. HÄGGENDAL:
Adrenergic mechanisms.
Ann. Rev. Pharmacol. 9 (1969): 119-134
- 15 ANDÉN, N.-E., CORRODI, H., FUXE, K., and T. HÖKFELT:
Evidence for a central 5-hydroxytryptamine re-
ceptor stimulation by lysergic acid diethylamide.
Brit. J. Pharmacol. 34 (1968): 1-7
- 16 ANDÉN, N.-E., CORRODI, H., and K. FUXE:
Hallucinogenic drugs of the indolealkylamine
type and central monoamine neurons.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 179 (1971): 236-249
- 17 ANDÉN, N.-E., CORRODI, H., and K. FUXE:
Effect of neuroleptic drugs on central catechol-
amine turnover assessed using tyrosine- and dop-
amine- β -hydroxylase inhibitors.
J. Pharm. Pharmac. 24 (1972): 177-182
- 18 ANDÉN, N.-E., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., and K. LARSSON:
Functional role of the nigro-neostriatal dopamine
neurons.
Acta Pharmacol. Toxicol. 24 (1966): 263-274
- 19 ANDÉN, N.-E., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., LARSSON, K., OL-
SON, L., and U. UNGERSTEDT:
Ascending monoamine neurons to the telencepha-
lon and diencephalon.
Acta. Physiol. Scand. 67 (1966): 313-326
- 20 ANDÉN, N.-E., ROOS, B. E., and B. WERDENIUS:
Effects of chlorpromazine, haloperidol and re-

- serpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum.
Life Sci. 3 (1964):149-158
- 21 ANDÉN, N.-E. and G. STOCK:
Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system.
J. Pharm. Pharmac. 25 (1973):346-348
- 22 ANDÉN, N.-E. and G. STOCK:
Inhibitory effect of gamma-hydroxybutyric acid on the dopamine cells in the substantia nigra.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 279 (1973):89-92
- 23 ANDERSON, E. G. and L. HOLGERSON:
The distribution of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in the spinal cord.
J. Neurochem. 13 (1966):479-485
- 24 ANDREWS, C. J., BURKE, D., and J. W. LANCE:
The comparison of tremors in normal, parkinsonian, and athetotic man.
J. Neurol. Sci. 19 (1973):53-61
- 25 ANGRIST, B. M. and S. GERSHON:
The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis: preliminary observations.
Biol. Psychiat. 2 (1970):95-107
- 26 ANGST, J.:
Begleitscheinungen und Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka.
Praxis 49 (1960):506-511
- 27 ANGST, J., BATTEGAY, R., BANTE, D., BERNER, P., BOMREN, W., HEINEMANN, H., HEINRICH, H., ENGELMEIER, M. P., CORNU, F., DICK, P., HIPPIUS, H., POELDINGER, W., SCHMIDLIN, P. and P. WEISS:
Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 19 (1969):399-405
- 28 ANTELMANN, S. M., LIPPA, A. S., FISHER, A. F., BOWERS, M. B., VAN WOERT, M. H., STRAUSS, J. S., CARPENTER, W. T., STEIN, L., and C. D. WISE:
6-hydroxydopamine, noradrenergic reward, and schizophrenia.
Sci. 175 (1972):919-923
- 29 ARBUTHNOTT, G., FUXE, K., and U. UNGERSTEDT:
Central catecholamine turnover and self-stimulation behavior.
Brain Res. 27 (1971):406-413
- 30 ASCHOFF, L., DIEPGEN, P. und H. GOERKE:
Kurze Übersichtstabellen zur Geschichte der Medizin.
7. Aufl., pp. 7/8
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960

- 31 ASHCROFT, C.W., BLACKBURN, I.M., ECCLESTON, D., GLEN, A.I.M., HARTLEY, W., KINLOCH, N.E., LONERGAN, M., MURRAY, L.G., and I.A. PULLAR:
Changes on recovery in the concentrations of tryptophan and biogenic amine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with affective illness.
Psychol. Med. 3 (1973):319-326
- 32 ASHCROFT, G.W., CRAWFORD, T.B.B., DOW, R.C., and H.C. GULDBERG:
Homovanillic acid, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and 5-hydroxyindol-3-ylacetic acid in serial samples of cerebrospinal fluid from the lateral ventricle of the dog.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 33 (1968)B441-456
- 33 ASHCROFT, G.W. and D.F. SHARMAN:
Drug induced changes in the concentration of 5-hydroxy-indolyl compound in CSF and caudate nucleus.
Brit. J. Pharmacol. 19 (1960):153-160
- 34 ASPER, H., BAGGIOLINI, M., BURKI, H.R., LAUENER, H., RUCH, W. und G. STILLE:
Tolerance phenomena with neuroleptic catalepsy, apomorphine stereotypies, and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol.
Europ. J. Pharmacol. 22 (1973):287-294
- 35 AYD, F.J., jr.:
Drug-induced extrapyramidal reactions: their clinical manifestations and treatment with Akineton^R.
Psychosomatics 1 (1960):143-150
- 36 AYD, F.J., jr.:
Neuroleptics and extrapyramidal reactions in psychiatric patients.
Rev. Canad. Biol. 20 (1961):451-459
- 37 AYD, F.R., jr.:
A survey of drug-induced extrapyramidal reactions.
JAMA 175 (1961):1054-1060
- 38 AYD, F.R., jr.:
Phenothiazine-induced agranulocytosis: the "at risk" patient.
Int. Drug Ther. 4 (1969):13-20
- 39 AYD, F.R., jr.:
Haloperidol: fifteen years of clinical experience.
Dis. Nerv. Syst. July:1972:459-469
- 40 BARBEAU, A.:
Biochemistry of Huntington's chorea.
In: *Advances in Neurology*, Vol. I:473-516
Raven Press, New York, 1973
- 41 BARBEAU, A. and F.H. McDOWELL (eds.):

L-DOPA and Parkinsonism.

F.A.Davis Comp., Philadelphia, 1970

- 42 BARCHEWITZ, C. und H. HELMCHEN:
Ergebnisse systematischer Serumuntersuchungen
unter Psychopharmakotherapie.
Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmacol. 3 (1970):
293-299
- 43 BARON, J.B., MOREL, P., and Y. RIVOALAN:
Longterm evaluation of the side effect lens opa-
cities induced by prolonged chlorpromazine thera-
py.
Aggressology 12 (1971):57-60
- 44 BARTHOLINI, G. and A. PLETSCHER:
Enhancement of tyrosine hydroxylation within the
brain by chlorpromazine.
Experientia (Basel) 25 (1969):919-920
- 45 BARTHOLINI, G., KELLER, H.H., and A. PLETSCHER:
Effect of neuroleptics on endogenous norepineph-
rine in rat brain.
Neuropharmacology 12 (1973):751-756
- 46 BAUMANN, U.:
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psy-
chopathologie-Skalen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219 (1974):89-103
- 47 BAUMANN, U., ROTHWEILER, R. und P. SCHWIDEGGER:
Methodische Probleme bei Psychopharmakastudien,
unter besonderer Berücksichtigung des AMP-Systems.
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 25 (1975):270-273
- 48 BEAMISH, P. and L.G. KILOH:
Psychoses due to amphetamine consumption.
J. Ment. Sci. 106 (1960):337-343
- 49 BELL, D.S.:
Comparision of amphetamine psychosis and schizo-
phrenia.
Brit. J. Psychiat. 111 (1965):701-705
- 50 BELL, D.S. and W.H. TRETHOWAN:
Amphetamine addiction.
J. Nerv. Ment. Dis. 133 (1961):489-496
- 51 BENKERT, O. und H. HIPPIUS:
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Pp. 4-7.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974
- 52 -- idem, pp. 5/6
- 53 -- idem, pp. 87/88
- 54 BENTE, D.:
Diskussionsbemerkung.

- In: Neuroleptie und Schizophrenie. KRANZ, H. und K. HEINRICH (eds.): 41
Thieme, Stuttgart, 1962
- 55 BERTLER, A. and E. ROSENGREN:
Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues.
Experientia (Basel) 15 (1959): 10-11
 - 56 BERZEWSKI, H., HELMCHEN, H., HOFFMANN, H. und S. KANOWSKI:
Das klinische Wirkungsspektrum eines neuen Dibenzodiazepinderivates.
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 19 (1969): 495-496
 - 57 BERZEWSKI, H., HIPPIUS, H., PETRI, H. und R. SCHIFFER:
Klinische Untersuchungen mit einem neuen Piperidylphenothiazin-Derivat (A 124).
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 20 (1970): 949-952
 - 58 BJÖRKLUND, A., FALCK, B., and U. STENEVI:
Classification of monoamine neurons in the rat mesencephalon: distribution of a new monoamine neuron system.
Brain Res. 32 (1971): 269-285
 - 59 BJÖRKLUND, A., NOBIN, A., and U. STENEVI:
Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on nerve terminal serotonin uptake in the rat brain.
Brain Res. 53 (1973): 117-127
 - 60 BLEULER, E.:
Lehrbuch der Psychiatrie.
11. Aufl., umgearbeitet von M. BLEULER: pp. 82/83
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1969
 - 61 BLISS, E. L., AILION, J., and J. ZWANZIGER:
Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 164 (1968): 122-134
 - 62 BLOOM, F. E., ALGERI, S., GROFFETTI, A., REVUELTA, A., and E. COSTA:
Lesions of central norepinephrine terminals with 6-OH-dopamine: biochemistry and fine structure.
Sci. 166 (1969): 1284-1286
 - 63 BOBON, D. P.:
Classification and terminology of psychotropic drugs. A historical critical review.
Pharmacopsychiat. 6 (1973): 1-12
 - 64 BOTTENBERG, E. H.:
Zur Psychodiagnostik des Parkinson-Syndroms. Methoden und Ergebnisse.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 41 (1973): 237-282
 - 65 BOWERS, M. B., jr.:
5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and homovanillic acid (HVA) following probenecide in

- acute psychotic patients treated with phenothiazines.
Psychopharmacologia (Berl.) 28 (1973):309-318
- 66 BOWERS, M.B., HENNIGER, G.R., and F. GERBODE:
 Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid
 and homovanillic acid in psychiatric patients.
Int.J.Neuropharmacol. 8 (1969):255-262
- 67 BRANDON, S., McCLELLAND, H.A., and C. PROTHMEROE:
 A study of facial dyskinesia in a mental hos-
 pital population.
Brit.J.Psychiat. 118 (1971):171-184
- 68 BRAUN, G.A. and G.I. POOS:
 Distribution, excretion, and metabolism of neuro-
 leptics of the butyrophenone-type. Part II: Dis-
 tribution, excretion, and metabolism of haloperi-
 dol in Sprague-Dawley rats.
Europ.J.Pharmacol. 1 (1967):58-62
- 69 BRAUS, H. und K. ELZE:
 Anatomie des Menschen.
 Band III, 2. Aufl.: 506
 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960
- 70 BREESE, G.R., HOWARD, J.L., and J.P. LEAHY:
 Effect of 6-hydroxydopamine on the electrical
 selfstimulation of the brain.
Brit.J.Pharmacol. 43 (1971):252-257
- 71 BREITNER, C.:
 Appetite suppressing drugs as an etiological
 factor in mental illness.
Psychosomatics 4 (1963):327-333
- 72 BRODAL, A.:
 Neurological anatomy in relation to clinical medi-
 cine.
 2nd ed., p. 155
 Oxford Univ. Press, New York-London-Toronto, 1969
- 73 BROWNSTEIN, M., SAAVEDRA, J.M., and M. POLAKOVITS:
 Norepinephrine and dopamine in the limbic system
 of the rat.
Brain Res. 79 (1974):431-436
- 74 BUFFALO, W.J., JOHNSON, A.W., and M.G. SANDIFER:
 Total dosage of chlorpromazine and ocular opaci-
 ties.
Am.J.Psychiat. 124 (1967):250-251
- 75 BUIST, W.G., VISSER, S.L., and F. FOLKERTS:
 Evaluation of EMG methods used in the diagnosis
 of central motor disturbances. Canonic and dis-
 criminant analyses for two groups of 24 EMG va-
 riables in order to differentiate between spastic
 syndrome and Parkinson's syndrome.
Europ.Neurol. 8 (1972):270-285
- 76 BUNNEY, B.S. and G.K. AGHAJANIAN:

- Differentiation between neuroleptic antipsychotic properties and side effects by subgroups of dopaminergic neurons.
Psychopharmacol.Bull. 10 (1974):17-18
- 77 BÜRGER-PRINZ, H. und W.MAYER-GROSS:
Schizophrene Psychosen bei Encephalitis lethargica.
Z.ges.Neurol.Psychiat. 106 (1926):438-482
- 78 BURKARD, W.P., GEY, K.F., and A.PLETSCHER:
Activation of hydroxylation in rat brain in vivo by chlorpromazine.
Nature 213 (1967):732-733
- 79 BÜRKI, H.R.:
Metabolismus von Dopamin und Noradrenalin im Hirn der Ratte nach akuter und chronischer Verabreichung von Haloperidol, Loxapin und Clozapin.
Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychiatrie und Psychopharmakologie (AGNP), Nürnberg, Oktober 1973
- 80 BÜRKI, H.R., RUCH, W., ASPER, H., BAGGIOLINI, M. und G. STILLE:
Pharmakologische und neurochemische Wirkungen von Clozapin: neue Gesichtspunkte in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie.
Schweiz.Med.Wschr. 103 (1973):1716-1724
- 81 BÜRKI, H.R., RUCH, W., ASPER, H., BAGGIOLINI, M., and G. STILLE:
Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and noradrenaline in the brain of the rat.
Europ.J.Pharmacol. 27 (1974):180-190
- 82 BÜRKI, H.R., RUCH, W., and H.ASPER:
Effects of clozapine, thioridazine, perlapine, and haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of rat.
Psychopharmacologia (Berl.) 41 (1975):27-33
- 83 BURNS, B.D. and J.D.De JONG:
A preliminary report on the measurement of Parkinson's disease.
Neurology 10 (1960):1096-1102
- 84 BURROWS, G., TURECEK, S., and B.DAVIES:
A comparison of low and high level plasma nortryptiline in depression.
Psychopharmacologia (Berl.) 26, Suppl. (1972):80
- 85 CALNE, D.B.:
Parkinsonism - physiology and pharmacology.
Brit.Med.J. 3 (1971):693-697
- 86 CAMPBELL, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin;
IHM, P. (transl.)

Thieme, Stuttgart, 1971

- 87 CAMPBELL, L.B. and D.J.JENDEN:
Gas chromatographic evaluation of the influence of oxotremorine upon the regional distribution of acetylcholine in rat brain.
J.Neurochem. 17 (1970):1697-1699
- 88 CARLSSON, A.:
The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system.
Pharmacol.Rev. 11 (1959):490-493
- 89 CARLSSON, A., FALCK, B., FUXE, K., and N.-Å.HILLARP:
Cellular localization of monoamines in the spinal cord.
Acta Physiol.Scand. 60 (1964): 112-119
- 90 CARLSSON, A. and M.LINDQUIST:
Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.
Acta Pharmacol.Toxicol. 20 (1963):140-144
- 91 CARLSSON, A., PERSSON, T., ROOS, B.E., and J.WALINDER:
Potentiation of phenothiazines by α-methyltyrosine in treatment of chronic schizophrenia.
J.Neural Transmiss. 33 (1972):83
- 92 CARPENTER, M.B.:
Brain stem and infratentorial neuraxis in experimental dyskinesia.
Arch.Neurol.(Chicago) 5 (1961):504-524
- 93 CARPENTER jr., W.T., STRAUSS, J.R., and S.MULEH:
Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms.
Arch.Gen.Psychiat. 28 (1973):847-852
- 94 CARLETTI, U. ed L.BINI:
L'elettroshock.
Arch.Gen.Neurol.Psichiat. 19 (1938):266-268
- 95 CHASE, T.N.:
Drug-induced extrapyramidal disorders.
Res.Publ.Ass.Res.Nerv.Ment.Dis. 50 (1972):448-471
- 96 CHASE, T.N.:
Central monoamine metabolism in man.
Arch.Neurol.(Chicago) 29 (1973):349-351
- 97 CHASE, T.N. and D.L.MURPHEY:
Serotonin and central nervous function.
Ann.Rev.Pharmacol. 13 (1973):181-197
- 98 CHASE, T.N., HOLDEN, E.M., and J.A.BRODY:
Levodopa-induced dyskinesias. Comparison in parkinsonism-dementia and amyotrophic lateral sclerosis.
Arch.Neurol.(Chicago) 29 (1973):328-330

- 99 CHU, N.-S. and F.E.BLOOM:
The catecholamin-containing neurons in the cat dorsolateral pontine tegmentum: Distribution of the cell bodies and some axonal projections.
Brain Res. 66 (1974):1-21
- 100 CHOUINARD, G., PINARD, G., SERRANO, M., and L.TETREAULT:
Potentiation of haloperidol by α -methyldopa in the treatment of schizophrenic patients.
Curr. Ther. Res. 15 (1973):473-483
- 101 CLEMENT-CORMIER, Y., KEBABIAN, J.W., PETZOLD, G.L., and P.GREENGARD:
Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: a possible site of action of antipsychotic drugs.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 (1974):1113-1117
- 102 CONNELL, P.H.:
Amphetamine psychosis.
Mandsley Monogr. Nr. 5
Chapman & Hall, London, 1958
- 103 CONNOR, J.D.:
Caudate nucleus neurones: correlation of the effects of substantia nigra stimulation with iontophoretic dopamine.
J. Physiol. (London) 208 (1970):691-703
- 104 COOPER, B.R. and G.R.BREESE:
Relationship of catecholamine neural systems to the behavioral alterations produced by 6-hydroxydopamine administration into brain.
Psychopharmacol. Bull. 10 (1974):39
- 105 CORRODI, H., FUXE, K., and T.HÖKFELT:
The effect of neuroleptics on the activity of central catecholamine neurons.
Life Sci. 6 (1967):767-774
- 106 COSTALL, B. and R.J.NAYLOR:
Is there a relationship between the involvement of extrapyramidal and mesolimbic brain areas with the cataleptic action of neuroleptic agents and their clinical antipsychotic effect?
Psychopharmacologia (Berlin) 32 (1973):161-170
- 107 COYLE, J.T. and S.H.SNYDER:
Antiparkinsonian drugs: inhibition of dopamine uptake in the corpus striatum as a possible mechanism of action.
Sci. 166 (1966):899-901
- 108 COYLE, J.T. and S.H.SNYDER:
Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain: stereospecificity in different areas.
J. Pharmac. Exp. Ther. 170 (1969):221-231
- 109 CROW, T.J.:

Catecholamine-containing neurons and electrical self-stimulation: I. A review of some data.
Psychol. Med. 2 (1972):414-421

- 110 GROW, T. J.:
Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation: II. A theoretical interpretation and some psychiatric implications.
Psychol. Med. 3 (1973):66-73
- 111 CURZON, G., GUMBERT, E. J. W., and D. M. SHARPE:
Amine metabolites in the lumbar cerebrospinal fluid of humans with restricted flow of cerebrospinal fluid.
Nature, New Biolog. 231 (1971):189-191
- 112 CURZON, G., JOSEPH, M. H., and P. J. KNOTT:
Effects of immobilization and food deprivation on rat brain tryptophan metabolism.
J. Neurochem. 19 (1972):1967-1974
- 113 DAHLSTRÖM, A. and K. FUXE:
Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the nervous system.
I. Demonstrating of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons.
Acta Physiol. Scand. 62 (1964), Suppl. 232:1-55
- 114 DAHLSTRÖM, A. and K. FUXE:
Evidence for the existence ...
II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems.
Acta Physiol. Scand. 64 (1965), Suppl. 247:1-36
- 115 DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., OLSON, L., and U. UNGERSTEDT:
Ascending systems of catecholamine neurons from the lower brain stem.
Acta Physiol. Scand. 62 (1964):485-486
- 116 DAVIS, J. M. and D. JANOWSKI:
Cholinergic and adrenergic balance in mania and schizophrenia.
Psychopharmacol. Bull. 10 (1974):49-50
- 117 DE, N.:
Neurological and mental symptoms produced by therapeutic dose of rauwolfia serpentina and mepacrine-hydrochloride.
Trans. Med. Coll. Reun. (Calcutta) 2 (1944/45):27-29
- 118 DEGKWITZ, R.:
Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Psychopharmaka als Kriterien zu ihrer Differenzierung.
Nervenarzt 37 (1966):556
- 119 DEGKWITZ, R.:
Über die Ursachen der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesien nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika.
Activ. Nerv. Sup. 2 (1967):389-400

- 120 DEGKWITZ, R.:
L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms und
Wirkweise der Neuroleptika.
Med, Klin. 64 (1969):1451-1456
- 121 DEGKWITZ, R.:
Verlaufsuntersuchungen persistierender Hyperki-
nesien.
In: V. World Congress of Psychiatry Abstracts.
Prensa Méd. Mexicana 1971, No 514
- 122 DEGKWITZ, R., WENZEL, W., BINSACK, F., HERKERT, H. und
O. LUXEMBURGER:
Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hy-
perkinesien an Hand von 1600 langfristig mit Neu-
roleptika Behandelten.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16 (1966):276-279
- 123 DELAY, J.:
Classification of psychotropic drugs.
In: Psychopharmacology Frontiers; KLINE, N.S. (ed.):
426-428
Churchill, London, 1959
- 124 DELAY, J., DENIKER, P. et J.M. HARL:
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une
phénothiazine d'action centrale élective (4560
R.P.).
Ann. Méd.-Psychol. 110/2 (1952):112-131
- 125 DELAY, J. et P. DENIKER:
Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie.
Masson, Paris, 1961
- 126 DELAY, J., PICHOT, P., LEMPERIÈRE, T. et B. ELISSALDE:
L'action du halopéridol dans les psychoses.
Symposium international sur le Halopéridol, Beerse,
Sept. 1959
Acta Neurol. Psychiat. Belgica 60 (1960):21-38
- 127 DELINI-STULA, A.:
Increased sensitivity to neuroleptics in rats with
lesions of the central nervous system.
Psychopharmacologia (Berl.) 26 (1972):84-90
- 128 DIETRICHSON, P.:
The silent period in spastic, rigid, and normal
subjects during isotonic and isometric muscle
contractions.
Acta Neurol. Scand. 47 (1971):183-193
- 129 DIMASCIO, A., SHADER, R.I., and J.S. HARMATZ:
Behavioral toxicity. Part V.: Gross behavior pat-
terns.
In: Psychotropic Drug Side Effects; SHADER, R.J.
and A. DIMASCIO (eds.): 142-148
Williams & Wilkins, Baltimore, 1970
- 130 DIVRY, P., BOBON, J. et J. COLLARD:
Rapport sur l'activité neuro-psychopharmacolo-

- gique du Halopéridol (¹ 1625).
Symposium international sur le Halopéridol, Beerse,
Sept. 1959
Acta Neurol. Psychiat. Belgica 60 (1960):7-19
- 131 DIXON, W.J. and A.M. MOOD:
The statistical sign test.
J. Amer. Statist. Ass. 41 (1946):557-566
- 132 DORNBLÜTH, O.:
Kompendium der Psychiatrie; pp 3/4
Veit und Comp., Leipzig, 1894
- 133 DOUGLAS, W.W.:
Histamine and antihistamines; 5-hydroxytryptamine
and antagonists.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics.
GOODMAN, L.S. and A. GILMAN (eds.), 5th edition: 590-
629.
Macmillan Publ., New York, 1975
- 134 DRESSE, A.:
Importance du système mésencéphalotélencéphalique
noradrénergique connue substratum anatomique du
compartement d'autostimulation.
Life Sci. 5 (1966):1003-1014
- 135 DRESSE, A.:
Topographie des systèmes catécholaminergiques et
tryptaminergiques cérébraux.
Rev. Neurol. 127 (1972):241-251
- 136 DUVOISIN, R.C.:
Cholinergic-anticholinergic antagonism in par-
kinsonism.
Arch. Neurol. (Chicago) 17 (1967):124-135
- 137 DYNES, J.B.:
Oral dyskinesias - occurrence and treatment.
Dis. Nerv. Syst. 31 (1970):854-859
- 138 EBEN, E., ACKENHEIL, M., RAESE, J. und E. RÜTHER:
Biochemische Mechanismen der extrapyramidalmo-
torischen Wirkung von Haloperidol am Menschen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 24 (1974):1133-1135
- 139 EBERT, M.H. and R.I. SHADER:
Hematologic effects.
In: Psychotropic Drug Side Effects; SHADER, R.I. and
A. DIMASCIO (eds.): 175-197
Williams & Wilkins, Baltimore, 1970
- 140 EBERT, M.H. and R.I. SHADER:
Cardiovascular effects.
a.a.O; pp. 149-163
- 141 ECKMANN, F. und H. IMMICH:
Neuroleptica und dyskinetische Reaktionen.
Nervenarzt 34 (1963):374-376
- 142 EDWARDS, H.:

The significance of brain damage in persistent oral dyskinesias.

Brit.J.Psychiat. 116 (1970):271-275

- 143 EKBOM, K., LINDHOLM, H., and L. LJUNGBERG:
New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy.
Z.Neurol. 202 (1972):94-103
- 144 ELLINWOOD jr., E.H.:
Amphetamine psychosis: I. Description of the individuals and process.
J.Nerv.Ment.Dis. 144 (1967):273-283
- 145 ENGEL, R.R., FISCHER, J. und W. GREIL:
Direkte quantitative Tremormessung: Erste Ergebnisse eines neuen Meßverfahrens bei Patienten unter Lithium-Behandlung.
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 26 (1976):1126-1128
- 146 ERNST, A.M.:
Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats.
Psychopharmacologia 10 (1967):316-323
- 147 ESPELIN, D.E. and A.K. DONE:
Amphetamine poisoning: effectiveness of chlorpromazine.
New Engl.J.Med. 278 (1968):1361-1365
- 148 FAHN, S. and L.J. CÔTÉ:
Regional distribution of γ -aminobutyric acid (GABA) in brain of the rhesus monkey.
J.Neurochem. 15 (1968):209-213
- 149 FAHNDRICH, E. and H. HADASS:
Relationship between the perazine concentration in the liver, brain, and blood and the pharmacologic effects under chronic perazine medication in rats of different age.
Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmakol. 2 (1969):109-119
- 150 FANALI, A.:
Azione della amantadina nelle sindromi extrapiramidali da neurolettici.
Sist.Nerv. 22 (1970):273-285
- 151 FANN, W.E., LAKE, C.R., and B.W. RICHMAN:
Drug induced parkinsonism - a re-evaluation.
Dis.Nerv.Syst. 36 (1975):91-93
- 152 FARINA, G.:
Synthese et contribution a l'etude de l' action therapeutique du halopéridol en milieu hospitalier.
These Faculte de Medecine, Toulouse, 1961
- 153 FERRIS, R.M., TANG, F.L.M., and R.A. MAXWELL:
A comparison of the capacities of isomeres of amphetamine, deoxypipradol, and methylphenidate

- to inhibit the uptake of tritiated catecholamines into rat cerebral cortical slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus, and striatum, and into adrenergic nerves of rabbit aorta.
J.Pharmac.Exp.Ther. 181 (1972):407-416
- 154 FILOTTO, J., BORDELEAU, J.M. et L.TETREAULT:
Correlation entre les propriétés antipsychotiques et les propriétés extrapyramidales des neuroleptiques.
Un.Méd.Canad. 98 (1969):562-566
- 155 FINK, M.:
EEG and behavioral effects of psychopharmacologic agents.
Neuropharmacology I (1959):441-446
- 156 FLAHERTY, J.A.:
The psychiatric use of isonicotinic acid hydrazide: A case report.
Delaware Med.J. 24 (1952):198
- 157 FORSTER, O.:
Zur Analyse und Pathophysiologie der striären Bewegungsstörungen.
Z.Ges.Neurol. 73 (1921):1-169
- 158 FORMAN, D. and J.W.WARD:
Responses to electrical stimulation of caudate nucleus in cats in chronic experiments.
J.Neuropsychiol. 20 (1957):230-244
- 159 FREYHAN, F.A.:
Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkweisen neuroleptischer Therapien (Chlorpromazin, Reserpin, Prochlorperazin).
Nervenarzt 28 (1957):504-509
- 160 FRIEDHOFF, A.J. and M.ALPERT:
A dopaminergic - cholinergic mechanism in production of psychotic symptoms.
Biol.Psychiat. 6 (1973):165-169
- 161 FROMENT, M.F.:
De la micrographie dans les états Parkinsoniens postencéphalitiques et des conditions qui sont susceptibles de la modifier.
Rev.Neurol. 37 (1921):637-638
- 162 FUXE, K.:
Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system.
Acta Physiol.Scand. 64 (1965), Suppl. 247:37-85
- 163 FUXE, K.:
Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. III.

- The monoamine nerve terminal.
Z.Zellforsch. 65 (1965):573-596
- 164 FUXE, K., HÖKFELT, T., and U. UNGERSTEDT:
Morphological and functional aspects of central monoamine neurons.
Int.Rev.Neurobiol. 13 (1970):93-126
- 165 FYRÖ, B., WODE-HEGODT, B., BORG, S., and C. SÖDVALLE:
The effects of chlorpromazine on HVA levels in CSF of schizophrenic patients.
Psychopharmacologia (Berl.) 35 (1974):287-294
- 166 GALLANT, D.M., BISHOP, M., and R. GUERRERO-FIGUEROA:
Effects of two butyrophenone components on acute schizophrenic patients: Speculation on the neurophysiological site of action.
Int.J.Neuropsychiat. 3, Suppl.1 (1967):54-60
- 167 GARELIS, E. and T.L. SOURKES:
Sites of origin in the central nervous system of monoamine metabolites measured in human cerebrospinal fluid.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 36 (1973):625-629
- 168 GEIGY, J.R., AG. (ed.):
Wissenschaftliche Tabellen. 7. Aufl.
J.R.Geigy AG, Basel, 1969
- 169 GEHLEN, W. und J.J. EISENLOHR:
Quantitative Rigormessung bei Morbus Parkinson. Myointegration zur Therapiekontrolle von L-DOPA in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (Ro 8-0576).
Nervenarzt 45 (1974):22-29
- 170 GELLISSEN, K., KALLFELZ, H.C., KOWALEWSKI, S. und H.W. ROTTHAUWE:
Extrapyramidale Erscheinungen nach Phenothiazinderivaten im Kindesalter.
Möschl.Kinderheilk. 112 (1964):502-504
- 171 GERBODE, F. and M.B. BOWERS, jr.:
Measurement of acid monoamine metabolites in human and animal CSF.
J.Neurochem. 15 (1968):1053-1055
- 172 GERLACH, J., REISBY, N., and A. RANDRUP:
Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia.
Psychopharmacologia (Berl.) 34 (1974):21-35
- 173 GERLACH, J., THORSEN, K., and R. FOG:
Extrapyramidal reactions and amine metabolites in cerebrospinal fluid during haloperidol and chlorpromazine treatment of schizophrenic patients.
Psychopharmacologia (Berl.) 40 (1975):341-350
- 174 GERSTENBRAND, F., GRÜNBERGER, J. und H. SCHUBERT: .

- Quantitative Testmethoden zur Objektivierung des Effektes einer L-DOPA Langzeittherapie beim Parkinson-Syndrom.
Nervenarzt 44 (1973):428-433
- 175 GIRKE, W., KANOWSKI, S. und W. MAURUSCHAT:
Kombination von amantischen und aphasischen Störungen unter Psychopharmakotherapie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 214 (1971):249-261
- 176 GLÖTZNER, F. L. and D. J. MATTHE:
The action of neuroleptic drugs on the motor system in man.
Pharmakopsychiat. 5 (1972):82-93
- 177 GOLDSTEIN, M., BATTISTA, A. F., OHMOTO, T., ANAGNOSTE, B., and K. FUXE:
Tremor and involuntary movements in monkeys: Effect of L-DOPA and of a dopamine receptor stimulating agent.
Sci. 179 (1973):816-817
- 178 GROSS, H. und E. LANGNER:
Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitband-Neuroleptikums der Benzodiazepingruppe.
Wien. Med. Wschr. 116 (1966):814-816
- 179 GUILLAIN, G., ALAJOUANINE, T. et R. MARQUEZY:
L'exagération du reflexe naso-palpebral dans les syndromes post-encéphalitiques.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 91 (1924):364-365
- 180 GUILLERMINAULT, C., THARP, B. R., and D. COUSIN:
HVA and 5-HIAA CSF measurements and 5-HTP trials in some patients with involuntary movements.
J. Neurol. Sci. 18 (1973):435-441
- 181 GUMPERT, J., SHARPE, D., and G. CURZON:
Amine metabolites in the cerebrospinal fluid in Parkinson's disease and the response to levodopa.
J. Neurol. Sci. 19 (1973):1-12
- 182 GUREWITSCH, M. und R. TKATSCHEW:
Beiträge zur Klinik der chronischen epidemischen Enzephalitis.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 118 (1929):575-597
- 183 GYBELS, J. M.:
The neural mechanisms of parkinsonian tremor.
Edit. Arscia, Brüssel, 1963
- 184 HAASE, H. J.:
Über das Zusammenwirken psychischer Symptome und neurophysiologischer Vorgänge bei "extrapyramidalen" Motilitätsstörungen.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 74 (1954):180-197
- 185 HAASE, H. J.:

Über Begriff und Wirkungsweise des therapeutisch erstrebten psychomotorischen Separsil- (Rauwolfiaalkaloid-) und Largactil- (Megaphen-) Parkinsonsyndroms.

Psychiat.et Neurol. (Basel) 131 (1956):246-252

- 186 HAASE, H.J.:
Extrapyramidal modification of fine movements a "conditio sine qua non" of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs.
Ed.J.-M.Bordeleau Proc.of Colloque Int.Symp.Univ. Montreal 1960
- 187 HAASE, H.J.:
Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidalen Symptomatik.
Fortschr.Neurol.Psychiat. 29,5 (1961):245-268
- 188 HAASE, H.J.:
Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika.
Dtsch.Med.Wschr. 88 (1963):505-514
- 189 HAASE, H.J.:
Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis.
Janssen GmbH, Düsseldorf, 1966
- 190 HAASE, H.J.:
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten.
Schattauer, Stuttgart, 1972
- 191 HAASE, H.J.:
a.a.O., pp.99-132.
- 192 HAASE, H.J. and P.A.-J.JANSSEN:
The action of neuroleptic drugs.
North-Holland Publ.Comp., Amsterdam, 1965
- 193 HADDENBROCK, S.:
Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit Neuroleptika.
In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. KRANZ, H. und K.HEINRICH (eds.): 54-63
Thieme, Stuttgart, 1964
- 194 HAMON, J., PARAIRE, J. et J.VELLUZ:
Remarques sur l'action du 4560 R.P. sur l'agitation maniaque.
Ann.Méd.-Psychol. 110 (1952):331-335
- 195 HAMPTON, W.H.:
Observed psychiatric reactions following use of amphetamine-like substances.
Bull.N.Y.Acad.Med. 37 (1961):167-175
- 196 HANLON, T.E., MICHAUX, M.H., OTA, K.Y., SHAFFER, J.W., and A.A.KURLAND:

- The comparative effectiveness of eight phenothiazines.
 Psychopharmacologia (Berl.) 7 (1965):89-106
- 197 HASKOVEC, L.:
 Nouvelles remarques sur l'akathisie.
 Nouvelle Icon. 16 (1903):287-296
- 198 HASSLER, R.:
 Die extrapyramidalen Rindensysteme und die zentrale Regelung der Motorik.
 Dtsch.Z.Nervenheilk. 175 (1956):233-258
- 199 HASSLER, R.:
 Physiopathology of rigidity.
 In: Parkinson's Disease, Vol. 1: Lead of Statements.
 SIEGFRIED, J. (ed.): 19-45
 Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1972
- 200 HASSLER, R.:
 Fiber connections within the extrapyramidal system.
 Confin. Neurol. 36 (1974):237-255
- 201 HASSLER, R. and G. DIECKMANN:
 Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behaviors resulting from stimulation of the of the putamen in awake unrestrained cats.
 Brain Res. 5 (1967):504-507
- 202 HASSLER, R. and A. WAGNER:
 Locomotor activity and speed of movements in relation to monoamine-acting drugs.
 Int. J. Neurol. 10 (1975):80-97
- 203 HATTORI, T., McGEER, P. L., FIBIGER, H. C., and E. G. McGEER:
 On the source of GABA-containing terminals in the substantia nigra. Electron microscopic, autoradiographic, and biochemical studies.
 Brain Res. 54 (1973):103-114
- 204 HAUSWIRTH, O.:
 Effects of droperidol on sheep Purkinje fibers.
 Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 261 (1968):133-142
- 205 HEINRICH, K.:
 Grundzüge der Neuroleptie.
 In: Neuroleptie und Schizophrenie. KRANZ, H. und K. HEINRICH (eds.): 27-38
 Thieme, Stuttgart, 1962
- 205a HELMCHEN, H. und H. HIPPIUS:
 Unerwartete Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie.
 In: Neuroleptie und Schizophrenie. KRANZ, H. und K. HEINRICH (eds.): 77-87
 Thieme, Stuttgart, 1962

- 206 HENATSCH, H.D.:
Zentrale Regulation der Sensomotorik.
In: Physiologie des Menschen. GAUFER, O.H., KRAMER, K. und R. JUNG (eds.); Band 14: Sensomotorik. HAASE J., HENATSCH, H.D., JUNG, R., STRATA, P. und U. THODEN (eds.): 318-386
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976
- 207 HENSCHER, W.F. (ed.):
Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte. Bericht über das III. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium 1966.
Schattauer, Stuttgart, 1967
- 208 HENSCHER, W.F. (ed.):
Die Neuroleptanalgesie. Bericht über das II. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium 1964.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966
- 209 HESS, W.R.:
Charakter der im Zwischenhirn ausgelösten Bewegungseffekte. Ein Beitrag zur extrapyramidal gesteuerten Motorik.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 244 (1941): 767-786
- 210 HILLARP, N.-Å., FUXE, K., and A. DAHLSTRÖM:
Demonstrating and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca.
Pharmacol. Rev. 18 (1966): 727-741
- 211 HIOB, J. und H. HIPPIUS:
Überempfindlichkeitsercheinungen der Haut durch Megaphen.
Ärztl. Wschr. 1955: 501-504
- 212 HIOB, J. und H. HIPPIUS:
Agranulozytose nach Behandlung mit Phenothiazinderivaten.
Ärztl. Wschr. 1955: 923-925
- 213 HIPPIUS, H.:
Humoral changes produced by tifranyl and phenothiazine compounds.
Canad. Psychiat. Ass. J. 4. spez. Suppl. (1959): 182-186
- 214 HIPPIUS, H.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. I. Mitt.: Phenothiazin-Derivate und verwandte Verbindungen.
Internist 1 (1960): 453-460
- 215 HIPPIUS, H. und K. KANIG:
Die Agranulozytose unter neuropsychiatrischer Phenothiazin-Therapie.
Ärztl. Wschr. 1958: 501-507
- 216 HIPPIUS, H. und K. KANIG:
Neue Phenothiazinderivate für die psychiatrische

- Pharmako-Therapie.
 Fortschr.Neurol.Psychiat. 26 (1958):582-608
- 217 HIPPIUS, H., KANIG, K. und H. SELBACH:
 Humorale "Nebenwirkungen" der psychiatrischen
 Pharmakotherapie.
 In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiat-
 rischen Pharmakotherapie. KRANZ, H. und K. HEINRICH
 (eds.): 71-83
 Thieme, Stuttgart, 1964
- 218 HIPPIUS, H. und G. STILLE:
 Zur künftigen Entwicklung der Neuroleptika.
 Vortrag am V. Weltkongress der Psychiatrie, Mexi-
 co City, 28.11-4.12. 1971
- 219 HIPPOKRATES:
 Die heilige Krankheit.
 In: Hippokrates, Schriften. DILLER, H. (ed.): 131-149
 Rowohlt, Reinbeck bei Hamburg, 1962
- 220 HOFSTÄTTER, P. R. und D. WENDT:
 Quantitative Methoden der Psychologie. 3. Aufl.
 J. A. Barth, München, 1967
- 221 HOLDEN, J. M. C. and T. M. ITIL:
 Laboratory changes with chlordiazepoxide and
 thloridazine, alone and combined.
 Canad. Psychiat. Ass. J. 14 (1969):299-301
- 222 HOLLISTER, L. E.:
 Drug-induced psychosis and schizophrenic reac-
 tions: A critical comparision.
 Ann. N. Y. Acad. Sci. 96 (1962):80
- 223 HORN, A. S., CUELLO, A. C., and R. J. MILLER:
 Dopamine in the mesolimbic system of rat brain:
 endogenous levels and the effects of drugs on
 the uptake mechanisms and stimulation of the ade-
 nylate cyclase activity.
 J. Neurochem. 22 (1974):265-270
- 224 HORN, A. S. and S. H. SNYDER:
 Chlorpromazine and dopamine conformational simi-
 larities that correlate with the antischizophre-
 nic activity of phenothiazine drugs.
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68 (1971):2325-2328
- 225 HORNYKIEWICZ, O.:
 Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function.
 Pharmacol. Rev. 18 (1966):925-956
- 226 HORNYKIEWICZ, O.:
 Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakolo-
 gischen Erforschung des extrapyramidal-motori-
 schen Systems.
 Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol. 1 (1968):
 6-17
- 227 HORNYKIEWICZ, O.:

Dopamine: Its physiology, pharmacology, and pathological neurochemistry.

In: Biogenic Amines and Physiological Membranes in Drug-Therapy. BIEL, J.H. and L.G. ABOOD (eds.); Part B, pp. 173-258

Marcel Dekker Inc., New York, 1971

- 228 JACOBSEN, E.:
The comparative pharmacology of some psychotropic drugs.
Bull. Wld. Hlth. Org. 21 (1959): 411
- 229 JAFFE, J.H.:
Drug addiction and drug abuse.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics.
GOODMAN, L. and A. GILMAN (eds.); 5th. Ed., pp. 284-324.
Macmillan Publ. Comp., New York, 1975
- 230 JANSSEN, P.A.J.:
Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-Fluorobutyrophenon-Derivate. Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Methylperidid, Haloperidol und Dipiperon.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 11 (1961): 819-824, 932-938.
- 231 JANSSEN, P.A.J.:
The evolution of the butyrophenones haloperidol and triperidol from meperidine-like 4-phenylpiperidines.
Int. Rev. Neurobiol. 8 (1965): 221-263
- 232 JANSSEN, P.A.J.:
The pharmacological and clinical mode of action of neuroleptic drugs.
Clin. Trials J. (Lond.) 3 (1966): 369-392
- 233 JANSSEN, P.A.J.:
The pharmacology of haloperidol.
Int. J. Neuropsychiat. 3, Suppl. 1 (1967): 10-18
- 234 JANSSEN, P.A.J.:
Haloperidol and related butyrophenones.
Psychopharmacol. Agents 2 (1967): 199-248
- 235 JANSSEN, P.A.J.:
Chemical and pharmacological classification of neuroleptics.
In: The Neuroleptics. BOBON, D.P., JANSSEN, P.A.J., and J. BOBON (eds.): 33-44
Karger, Basel, 1970
- 236 JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERERS, C.J.F., and K.H.L. SCHELLEKENS:
Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data? Part I: "Neuroleptic activity spectra" for rats.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 15 (1965): 104-117

- 237 JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., and K.H.L. SCHELLEKENS:
Is it possible ...
Part II: "Neuroleptic activity spectra" for dogs.
Arzneim.Forsch. (Drug-Res.) 15 (1965):1196-1206
- 238 JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., and K.H.L. SCHELLEKENS:
Is it possible ...
Part III: The subcutaneous and oral activity in rats and dogs of 56 neuroleptic drugs in the jumping box test.
Arzneim.Forsch. (Drug-Res.) 16 (1966):339-346
- 239 JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., SCHELLEKENS, K. H.L., and F.M. LENAERTS:
Is it possible ...
Part IV: An improved experimental design for measuring the inhibitory effects of neuroleptic drugs on amphetamine- or apomorphine-induced "chewing" and "agitation" in rats.
Arzneim.Forsch. (Drug-Res.) 17 (1967):841-854
- 239a JANSSEN, P.A.J., NIEMEGERES, C.J.E., SCHELLEKENS, K. H.L., DRESSE, A., LENAERTS, F.M., PINCHARD, A., SCHAPER, W.K.A., VAN NUETEN, J.M., and F.J. VERBRUGGEN:
Pimozide, a chemically novel, highly potent, and orally long-acting neuroleptic drug. Part I: The comparative pharmacology of pimozide, haloperidol, and chlorpromazine.
Arzneim.Forsch. (Drug-Res.) 18 (1968):261-287
- 240 JANSSEN, P.A.J., VAN DE WESTERLINGH, C., JAGHNAU, A.H. M., DEMOEN, P.J.A., HERMANS, B.K.F., VAN DAELE, G.H.P., SCHELLEKENS, K.H.L., VAN DER EYCKEN, C.A.M., and C.J. E. NIEMEGERES:
Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)butyrophene. Part I, - Synthesis and screening data in mice.
J. Med. Pharm. Chem. 1 (1959):281-297
- 241 JANOWSKI, D.S., DAVIS, J.M., and M.K. EL-YOUSSEF:
Effects of intravenous d-amphetamine, l-amphetamine and methylphenidate in schizophrenics.
Psychopharmacol. Bull. 10 (1974):15-19
- 242 JANZIK, H.H.:
Medikamentös bedingte extrapyramidale Symptomatik.
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975):555-557
- 243 JAVOY, F., HAMON, M., and J. GLOWINSKI:
Disposition of newly synthesized amines in cell bodies and terminals of central catechol aminergic neurons. (1) Effect of amphetamine and thio-properazine on the metabolism of CA in the caudate nucleus, the substantia nigra, and the ventromedial nucleus of the hypothalamus.

- Europ.J.Pharmacol. 10 (1970):178-188
- 244 JONES, E.G., and T.P.S.POWELL:
An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey.
Brain 93 (1970):793-820
- 245 JONES, B.F., BOBILLIER, P., PIN, C., and M.JOUVET:
The effect of lesions of catecholamine containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat.
Brain Res. 58 (1973):157-177
- 246 DE JONGH, S.E.:
Einführung in die Allgemeine Pharmakologie.
Nach der 2.holländischen Aufl. ins Deutsche übersetzt von F.HOHENSEE.
Urban und Schwarzenberg, München, 1965
- 247 JULIEN, R.M. and L.M.HALPERN:
Diphenylhydantoin: evidence for a central action.
Life Sci. 10 (1971):575-582
- 248 JULOU, P.:
Pharmacologie des neuroleptiques.
Bull.Soc.Pharm.Lille (1967):49-88
- 249 JUNG, R. and R.HASSLER:
The extrapyramidal motor systems.
In: Handbook of Physiology, Sect.1, Neurophysiology, Vol 2:863-927
Amer.Physiol.Soc., Washington, D.C., 1960
- 250 JURNA, J.:
Ursachen medikamentös bedingter parkinsonähnlicher Symptome.
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969):1941-1944
- 251 KAMMERER, W., MAXION, H. und I.WAGENSOMMER:
Nil nocere!: Akute medikamentös bedingte Krämpfe der Hals-, Zungen- und Schlundmuskulatur.
Münch.Med.Wschr. 107 (1965):1201-1203
- 252 KALANT, O.J.:
The amphetamines.
Univ.Toronto Press Ed., Toronto, 1966
- 253 KALTENBACH, M., MÜLLER, H., ORTMANN, W. und J.von SCHMIDT:
Kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka? Untersuchungen zur Frage der medikamentös bedingten Belastungsherzinsuffizienz.
Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970):2214-2217
- 254 KAMBERI, I.A., SCHNEIDER, H.P.G., and S.M.McCANN:
Action of dopamine to induce release of FSH-releasing factor (FRF) from hypothalamic tissue in vitro.
Endocrinol. 86 (1970):278-284

- 255 KANAZAWA, T., MIYATA, Y., TOYOKURA, Y., and M. OTSUKA:
The distribution of γ -aminobutyric acid (GABA) in
the human substantia nigra.
Brain Res 51 (1973):363-365
- 256 KANIG, K.:
Neurochemie und Psychiatrie.
In: Entwicklungstendenzen biologischer Psychia-
trie. HELMCHEN, H. und H. HIPPIUS (eds.): 1-21
Thieme, Stuttgart, 1975
- 257 KEBABIAN, J. W., PETZOLD, G. L., and P. GREENGARD:
Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate
nucleus of rat brain, and its similarity to the
"dopamine receptor".
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69 (1972):2145
- 258 KEMP, J. M. and T. P. S. POWELL:
The cortico-striate projection in the monkey.
Brain 93 (1970):525-546
- 259 KENDALL, M. G.:
Rank correlation methods.
3rd. ed., pp. 38-41
Griffin, London, 1962
- 260 KERN, R., EINWÄCHTER, H. M., HAAS, H. G., and E. G. LACK:
Cardiac membrane currents as affected by neuro-
leptic agent: droperidol.
Pflüger's Arch. 325 (1971):262-278
- 261 KETY, S. S.:
Toward hypothesis for a biochemical component
in the vulnerability to schizophrenia.
Seminars in Psychiat. 4 (1972):233-238
- 262 KETY, S. S., ROSENTHAL, D., WENDER, P. H., and F. SCHUL-
SINGER:
The types and prevalence of mental illness in the
biological and adoptive families of adopted schi-
zophrenics.
In: The transmission of Schizophrenia. ROSENTHAL, D.
and S. S. KETY (eds.): 345-362
Pergamon Press, New York, 1968
- 263 KILPATRICK, R. and J. H. S. WHYTE:
Side-effects of phenothiazine drugs.
Brit. Med. J. I (1965):316
- 264 KIM, J. S., BAK, I. J., HASSLER, R., and Y. OKADA:
Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extra-
pyramidal motor system. 2. Some evidence for the
existence of a type of GABA-rich strio-nigral
neurons.
Exp. Brain Res. 88 (1975):150-153
- 265 KIM, J. S. and R. HASSLER:
Effects of acute haloperidol on the gamma-amino-
butyric acid system in rat striatum and substan-
tia nigra.
Brain Res. 88 (1975):150-153

- 266 KIMURA, J.:
Disorder of interneurons in parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli.
Brain 96 (1973):87-96
- 267 KINGSTONE, E.:
Electrocardiographic changes with psychoactive drugs. Review of the literature - neuroleptic drugs and the ECG.
In: Toxicity and Adverse Reaction Studies With Neuroleptics and Antidepressants. LEHMANN, E.H. and T.A. BAN (eds.): 121-128
Quebec Psychopharmacol. Res. Ass., Verdun, 1967
- 268 KLAESLI, J.:
Über die therapeutische Anwendung der "Dauernarkose" mittels Somnifen bei Schizophrenen.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 74 (1922):557-592
- 269 KLAWANS, H.L.:
The pharmacology of extrapyramidal movement disorders.
In: Monographs in Neural Science. COHEN, M.M. (ed.), Vol. 2
S. Karger, Basel, 1973
- 270 KLAWANS, H.L., GOETZ, C., and R. WESTHEIMER:
Pathophysiology of schizophrenia and the striatum.
Dis. Nerv. Syst. 33 (1972):711-719
- 271 KLAWANS, H.L., GOETZ, C., and W.J. WEINER:
Dopamine receptor site sensitivity in hyperthyroid guinea pigs: A possible model of hyperthyroid chorea.
J. Neur. Transm. 34 (1973):187-193
- 272 KLAWANS, H.L. and G.W. PAULSON:
Primitive reflexes in Parkinsonism.
Conf. Neurol. 33 (1971):25-32
- 273 KLAWANS, H.L. and S.P. RINGEL:
A clinical study of methysergide in parkinsonism: Evidence against a serotonergic mechanism.
J. Neurol. Sci. 19 (1973):399-405
- 274 KLAWANS, H.L., jr., and R. RUBOVITS:
An experimental model of tardive dyskinesia.
J. Neur. Transm. 33 (1972):235-246
- 275 KLETT, C.J., POINT, P., and E. CAFFEY:
Evaluating the longterm need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics.
Arch. Gen. Psychiat. 26 (1972):374-379
- 276 KLINE, N.S.:
Problems of classification of psychopharmaceuticals.
In: Psychopharmacology Frontiers. KLINE, N.S. (ed.): 428-429.
Churchill, London, 1959

- 277 KNAPP, S. and A.J. MANDELL:
Short- and long-term lithium administration: Effects on the brain's serotonergic biosynthetic system.
Sci. 180 (1973):645-647
- 278 KNOPP, W.:
Exploration in the assessment and meaning of the subclinical extrapyramidal effect of neuroleptic drugs.
Pharmakopsychiat.Neuropsychopharmakol. 1 (1968): 54-62
- 279 KOBAYASHI, R.M., PATKOVITS, M., JACOBOWITZ, D., and I. J. KOPIN:
Biochemical mapping of the noradrenergic projection from the locus coeruleus.
Neurology 25 (1975):223-233
- 280 KOE, B.K.:
Effects of neuroleptic drugs on brain catecholamines.
In: Neuroleptics. FIELDING, S. and H. LAL (eds.): 131-172
Futura Publ.Comp., ohne Angabe des Orts, 1974
- 281 KOLLER, S.:
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.
In: HOPPE-SEYLER-THIERFELDER's Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. II; 10. Aufl., pp. 931-1036
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955
- 282 KOLLER, S.:
Typisierung korrelativer Zusammenhänge.
Metrika 6 (1963):65-75
- 283 KOLMOGOROV, A.:
Confidence limits for an unknown distribution function.
Ann.Math.Statist. 12 (1941):461-463
- 284 KORCZYN, A.D.:
Pathophysiology of drug-induced dyskinesias.
Neuropharmacology 11 (1972):601-607
- 285 KORE, J., VAN PRAAG, H.M., and J.B. SEBENS:
Effects of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindolacetic acid, homovanillic acid, and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid.
Biochem.Pharmacol. 20 (1971):659-668
- 286 KRAINES, S.H.:
Psychotropic drugs in general practice.
Memphis Mid.-S.Med.J. 39 (1964):9
- 287 KRAUTHAMER, G.M., and D. ALBE-FESSARD:
Electrophysiologic studies of the basal ganglia and striopallidal inhibition of non-specific afferent activity.

Neuropsychologia 2 (1964):73-83

- 288 KRAVITZ, E.A., KUFFLER, S.W., and D.D. POTTER:
Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in crustaceae. III. Their relative concentrations in separated motor and inhibitory axons. *J. Neurophysiol.* 26 (1963):739-751
- 289 KRŽALIĆ, Lj., MANDIĆ, V., and Lj. MIHAILOVIĆ:
On the glutamine and γ -aminobutyric acid contents of various regions of the cat brain. *Experientia* XVIII (1962):368-369
- 290 KUHLENKAMPFF, C. und G. TARNOW:
Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation. *Nervenarzt* 27 (1956):178-180
- 291 KUHN, R.:
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). *Schweiz. Med. Wschr.* 87 (1957):1135-1140
- 292 KURLAND, A.A.:
Antipsychotic drugs and their extrapyramidal complications. Knoll Pharm. Comp., ohne Angabe des Ortes, 1968
- 293 LABHARDT, F.:
Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis. *Schweiz. Med. Wschr.* 89 (1959):76-105
- 294 LABORIT, H.:
Artificial hibernation. *Acta Anaesth. Belg.* 2 (1951):710-715
- 295 LAFAVE, H.G., STEWART, A., and G. SEGOVIA:
Haloperidol, new addition to the drug treatment of schizophrenia. *Canad. Psychiat. Ass. J.* 12 (1967):597-602
- 296 LAKE, N., JORDAN, L.M., and J.W. PHILLIS:
Mechanism of noradrenaline action in cat cerebral cortex. *Nature New Biol.* 240 (1972):249-250
- 297 LANGELIER, P., ROBERGE, A.G., BOUCHER, R., and L.J. POURIER:
Effects of chronically administered L-dopa in normal and lesioned cats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 187 (1973):15-26
- 298 LAPLANTE, M. et J. ST.-LAURENT:
La recherche des bases biochimiques des syndromes schizophréniques: une revue. *L'Union Méd. Canad.* - Tome 102 (1973):2267-2278
- 299 LAPOLLA, A. and R.L. NASH:
A butyrophenon (haloperidol) for the treatment of institutionalized patients. *Int. J. Neuropsychiat.* 2 (1966):129-134

- 300 LAROCHELLE, L., BÉDARD, P., BOUCHER, R., and T. J. POITIER:
The rubro-olivo-cerebello-rubral loop and postural tremor in the monkey.
J. Neurol. Sci. 11 (1970):53-64
- 301 LAURSEN, A. M.:
Corpus striatum.
Acta Physiol. Scand. 59, suppl. 211 (1963):1-106
- 302 LAVERTY, R. and D. F. SHARMAN:
Modification by drugs of the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine in the brain.
Brit. J. Pharmacol. 11 (1970):303-314
- 303 LEHMANN, H. E., BAN, T. A., WARNES, H., and H. LEE:
Electrocardiographic changes with psychoactive drugs. A note on butaperazine and haloperidol. In: Toxicity and Adverse Reaction Studies with Neuroleptics and Antidepressants. LEHMANN, H. E. and T. A. BAN (eds.): 157
Quebec Psychopharmacol. Res. Ass., Verdun, 1967
- 304 LEONHARD, K.:
Besonderheiten an den halluzinatorisch-paranoiden Bildern nach epidemischer Enzephalitis.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 138 (1932):780-807
- 305 LEONHARD, K.:
Zur Symptomatologie und Differentialdiagnose der halluzinatorisch-paranoiden Psychosen nach Encephalitis epidemica.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 102 (1934):372-382
- 306 LEWI, D. J., HEYKANTS, J. J. P., ALLEWIJN, F. T. N., DONY, J. G. H., and P. A. J. JANSSEN:
Distribution and metabolism of neuroleptic drugs. Part I: Pharmacokinetics of haloperidol.
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 20 (1970):943-948
- 307 LEWIN, L.:
Phantastica. Die betäubenden und erregenden Genußmittel. Pp. 35-36
Stilke, Berlin, 1924
- 308 LEYSER, E.:
Zur Differentialdiagnose metencephalitischer und schizophrener Störungen.
Z. ges. Neurolog. Psychiat. 99 (1925):424-452
- 309 LINDVALL, O.:
Mesencephalic dopaminergic afferents to the lateral septal nucleus of the rat.
Brain Res. 87 (1975):89-95
- 310 LOGOTHETIS, J.:
Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazin therapy.
Neurology 17 (1967):869-877

- 311 LÖSCHER, T.:
Zur Wirkung von Clozapin auf Spätdyskinesien.
Inauguraldissertation, Ludwigs-Maximilians-Universität, München; in Vorbereitung.
- 312 MAAS, J.W. and J.H. LANDIS:
In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163 (1968):141-162
- 313 MAGENDIE, F.:
Leçons sur les fonctions et les maladies du système nerveux.
Chez Ebard, Paris, 1839
- 314 MAHJU, M.A. and R.P. MAICKEL:
Accumulation of phenothiazine tranquilizers in rat brain and plasma after repeated dosage.
Biochem. Pharmacol. 18 (1969):2701-2710
- 315 MAIRE, F.W., COLLINS, L.G., and J.B. MARKS:
Evaluation of the drug 1-methyl-d-lysergic acid butanolamide or methysergide maleate in the treatment of chronic schizophrenia.
Int. J. Neuropsychiat. 3 (1967):397-399
- 315a MANN, H.B. and D.R. WHITNEY:
On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other.
Ann. Math. Statist. 18 (1947):50-60
- 316 MANNARINO, E., KIRSHNER, N., and B.S. NASHOLD:
The metabolism of C^{14} noradrenaline by cat brain in vivo.
J. Neurochem. 10 (1963):373-379
- 317 MARSDEN, C.A.:
The histochemical mapping of "chemical pathways" in the central nervous system.
T. Norske Laegeforening 93 (1973):1291-1294
- 318 MATHYSSE, S.:
Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia?
Fed. Proc. 32 (1973):200-205
- 319 MATUSSEK, N.:
Biochemie der Depression.
In: Depressive Zustände. KTELHOLZ, P. (ed.): 13-23
Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1972
- 320 MAXTON, H.:
Pathologische Rhythmisierung der Willküraktivität nach einer silent period beim Parkinsonsyndrom.
Z. Neurol. 200 (1971):126-135
- 321 MCKENZIE, G.M. and K. VIK:
Chemically induced choreiform activity: Antagonism by GABA and EEG patterns.
Exp. Neurol. 46 (1975):229-243

- 322 McLELLAN, D.L.:
Levodopa in parkinsonism: Reduction in the electromyographic silent period and its relationship with tremor.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 35 (1972):373-378
- 323 McLEOD, J.G. and J.C.WALSH:
H-reflex studies in patients with Parkinson's disease.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 35 (1972):77-80
- 324 MEDINA, C., KRAMER, M.D., and H.A.KURLAND:
Biperiden in the treatment of phenothiazine-induced extrapyramidal reactions.
JAMA 182 (1962):1127-1129
- 325 von MEDUNA, L.:
Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. I. Campher- und Cardiazolkrämpfe.
Z.ges.Neurol.Psychiat. 152 (1935):235-262
- 326 MEEK, J.L. and N.H.NEFF:
Is cerebrospinal fluid the major avenue for the removal of 5-hydroxyindoleacetic acid from the brain?
Neuropharmacol. 12 (1973):497-499
- 327 MEIER, M.J., STORY, J.L., FRENCH, L.A., and S.N.CHOU:
Quantitative assessment of behavioral changes following subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease.
Conf.Neurol. 27 (1966):154-161
- 328 MENDELS, J.:
Paranoid psychosis associated with phenmetrazine addiction.
Brit.J.Psychiat. 110 (1964):865
- 329 MERLIS, S.:
Early clinical drug evaluation units report. Chlorprothixene and diphenylhydantoin in chronic schizophrenia.
Psychopharmacol.Serv.Ctr.Bull. 5 (1969):48-49
- 330 METTLER, F.A.:
Effects of bilateral simultaneous subcortical lesions in the primate.
J.Neurophysiol.Exp.Neurol. 4 (1945):99-122
- 331 METTLER, F.A.:
Muscular tone and movement: Their cerebral control in primates.
In: Neurosciences Research. Vol. 1; EHRENPREIS, S. and O.C.SOLNITZKY (eds.): 175-200
Academ.Press, New York-London, 1968
- 332 MODESTIN, J., SCHWARTZ, R.B. und J.HUNGER:
Zur Frage der Beeinflussung schizophrener Symptome durch Physostigmin.
Pharmakopsychiat. 9 (1975):300-304

- 333 MOMBOUR, W.:
Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen - Eine vergleichende Untersuchung mit Hilfe von zwei Schätzskalen für den psychopathologischen Befund (IMPS- und AMP-Skala).
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219 (1974):331-350
- 334 MONIZ, E. et A. LIMA:
Symptômes du lobe préfrontal.
Rev. Neurol. 65 (1936):582-595
- 335 MOORE, R. Y., BJÖRKLUND, A., and U. STENVI:
Plastic changes in the adrenergic innervation of the rat septal area in response to denervation.
Brain Res. 33 (1971):13-35
- 336 MYRTANTHOPOULOS, N., KURLAND, A. A., and L. T. KURLAND:
Hereditary predisposition in drug-induced parkinsonism.
Arch. Neurol. (Chicago) 6 (1962):19-23
- 337 NARANJO, P., KUEMMERLE, H. P., HITZENBERGER, G. und K. H. SPITZY:
Pharmakodynamik und unerwünschte Nebenwirkungen.
In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. KUEMMERLE, H. P., GARRET, E. R. und K. H. SPITZY (eds.): 67-87
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1971
- 338 NASHOLD, B. S.:
Cholinergic stimulation of globus pallidus in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101 (1959):68
- 339 NAYLOR, R. J. and J. E. OLFY:
The distribution of haloperidol in rat brain.
Brit. J. Pharmacol. 36 (1969):208-209
- 340 NEFF, N. H. and E. COSTA:
Effect of tricyclic antidepressants and chlorpromazine on brain catecholamine synthesis.
In: Antidepressant Drugs. GARATTINI, S. and M. N. G. DUKES (eds.): 28-34
Excerpt. Med. Found., New York, 1967
- 341 NIEMEGLIERS, C. J. E. and P. A. J. JANSSEN:
A comparative study of the inhibitory effects of haloperidol and trifluoperidol on learned shock-avoidance behavioral habits and on apomorphine-induced emesis in Mongrel dogs and in beagles.
Psychopharmacologia (Berl.) 8 (1965):263-270
- 342 NYBÄCK, H., BORZUCKI, Z., and G. SEDVALL:
Accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in mouse brain: effect of some psychotropic drugs.
Europ. J. Pharmacol. 4 (1968):395-403
- 343 NYBÄCK, H. and G. SEDVALL:
Effect of chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in brain.

- J.Pharmacol.Exp.Therap. 162 (1968):294-301
- 344 NYBÄCK, H. and G.SEDVALL:
Regional accumulation of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in rat brain:effect of chlorpromazine.
Europ.J.Pharmacol. 5 (1969):245-252
- 345 NYBÄCK, H. and G.SEDVALL:
Further studies on the accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-¹⁴C in mouse brain.Effect of some phenothiazine analogues.
Europ.J.Pharmacol. 10 (1970):193-205
- 346 OHYE, C., BOUCHARD, R., BOUCHER, R., and L.J.POIRIER:
Spontaneous activity of the putamen after chronic interruption of the dopaminergic pathway:Effect of l-dopa.
J.Pharmac.Exp.Ther. 175 (1970):700-708
- 347 OKADA, Y., NITSCH-HASSLER, C., KIM, J.S., BAK, I.J., and R.HASSLER:
Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system.I.Regional distribution of GABA in rabbit, rat, guinea pig, and baboon CNS.
Exp.Brain Res. 13 (1971):514-518
- 348 OLSON, L., BOREUS, L.O., and R.SEIGER:
Histochemical demonstrating and mapping of 5-hydroxytryptamine- and catecholamine-containing neuron systems in the human fetal brain.
Z.Anatom.Entwickl.-Gesch. 139 (1973):259-282
- 349 OPPENHEIM, H.:
Lehrbuch der Nervenkrankheiten.II.Bd., 6.Aufl., p. 1743.
S.KARGER, Berlin, 1913
- 350 ORDENSTEIN, L.:
Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaques généralisée.
E.Martinet (Paris) 32 (1867)
- 351 ORLOV, P., KASPARIAN, G., DIMASCIO, A., and J.O.COLE:
Withdrawal of antiparkinson drugs.
Arch.Gen.Psychiat. 25 (1971):410-412
- 352 OSMOND, H. and J.R.SMYTHIES:
Schizophrenia.A new approach.
J.Ment.Sci. 98 (1952):309-315
- 353 OTSUKA, M.:
 γ -Aminobutyric acid and some other transmitter candidates in the nervous system.
In:Pharmacology and the Future of Man;Proc.5th Int.Congr.Pharmacol., San Francisco 1972, Vol.4: 186-201.
Karger, Basel, 1973
- 354 OTSUKA, M., KRAVITZ, E.A., and D.D.POTTER:

- Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particulare reference to gamma-aminobutyrate and glutamate.
J.Neurophysiol. 30 (1967):725-752
- 355 PAPESCHI, R.:
Dopamine, extrapyramidal system, and psychomotor function.
Psychiat.Neurolog.Neurochir.(Amsterd.) 75 (1972): 13-48
- 356 PAPESCHI, R. and I.MUNKVAD:
Relation of the effects of neuroleptics in animals to pharmacological parkinsonism and anti-psychotic action in man.
CINP, Symposium on Neuroleptics and Corpus Striatum; Copenhagen, August 1972
- 357 PAPESCHI, R., SOURKES, T.L., POIRIER, L.J., and R.BOUCHER:
On the intracerebral origin of homovanillic acid of the cerebrospinal fluid of experimental animals.
Brain Res. 28 (1971):527-533
- 358 PAULSON, G.W.:
An evaluation of the permanence of the "tardive dyskinesias".
Dis.Nerv.Syst. 29 (1968):692-694
- 359 PEARCE, J., HASAN, J., and C.GALLAGHER:
Primitive reflex activity in primar and symptomatic parkinsonism.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 31 (1968):501-508
- 360 PEREZ-CRUET, J., TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P., and G.L.GESSA:
Changes in brain serotonin metabolism associated with fasting and satiation in rats.
Life Sci. 11 (1972):31-39
- 361 PERSSON, T.:
Drug induced changes in ^3H -catecholamine accumulation after ^3H -tyrosine.
Acta Pharmacol.Toxicol. 28 (1970):378-390
- 362 PERSSON, T. and B.E.ROOS:
Clinical and pharmacological effects of monoamine precursors or haloperidol in chronic schizophrenia.
Nature (London) 217 (1968): 854
- 363 PERRY, T.L., BERRY, K., HANSEN, S., DIAMOND, S., and C.MOK:
Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy.
J.Neurochem. 18 (1971):513-519
- 364 PERRY, T.L. and S.HANSEN:
Sustained drug-induced elevation of brain-GABA

in the rat.

J.Neurochem. 21 (1973):1167-1175

- 365 PERRY, T.L., HANSEN, S., and M.KLOSTER:
Huntington's chorea. Deficiency of γ -aminobutyric acid in brain.
New Engl.J.Med. 288 (1973):337-342
- 366 PFEIFFER, W.M., HIDAJAT, B. und H.FISCHER:
Vergleich der Wirkung des Fluphenazin-Decanoat und des Fluphenazin-Dihydrochlorid bei indonesischen und deutschen Schizophrenen.
In: Neuroleptische Dauer- und Depottherapie in der Psychiatrie. K.HEINRICH (ed.): 65-76
Schnetztor-Verlag, Konstanz, 1969
- 367 PICK, A.:
Über eine eigentümliche Schreibstörung, Mikrographie in Folge cerebraler Erkrankung.
Prag.Med.Wschr. 28 (1905):1-4
- 368 PIJNENBURG, A.J.J., HONIG, W.M.M. and J.M.VAN ROSSUM:
Inhibition of d-amphetamine-induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat.
Psychopharmacologia (Berl.) 41 (1975):87-95
- 369 PIJNENBURG, A.J.J., HONIG, W.M.M., and J.M.VAN ROSSUM:
Effects of antagonists upon locomotor stimulation induced by injection of dopamine and noradrenaline into the nucleus accumbens of nialamid-pretreated rats.
Psychopharmacologia (Berl.) 41 (1975):175-180
- 370 PIJNENBURG, A.J.J. and J.M.VAN ROSSUM:
Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into nucleus accumbens.
J.Pharm.Pharmac. 25 (1973):1003-1005
- 371 PINDER, R.M., BUXTON, D.A., and D.M.GREEN:
On the dopamine-like action of amorphine.
J.Pharm.Pharmacol. 23 (1971):995-996
- 372 PLETTSCHER, A., BARTHOLINI, G., and R.TISSOT:
Metabolic fate of L-(14C)DOPA in cerebrospinal fluid and blood plasma of humans.
Brain Res. 4 (1967):106-109
- 373 PLETTSCHER, A. and M.DA PRADA:
Mechanism of action of neuroleptics.
In: Neuropsychopharmacology. BRILL, H., COLE, J.O., DENIKER, P., HIPPIUS, H., and P.B.BRADLEY (eds.): 304-311
Excerpta Med.Found., Amsterdam, 1967
- 374 POERTER, L.J.:
Experimental and histological study of midbrain dyskinesias.
J.Neurophysiol. 23 (1960):534-551

- 375 POIRIER, L.J.:
Physiopathology of akinesia.
In: Parkinson's disease, Vol. 1: Lead of Statements,
STEGGRIED, J. (ed.): 116-126
Huber, Bern, 1972
- 376 POIRIER, L.J.:
Nervous mechanisms involved in experimentally induced extrapyramidal disturbances.
Proc. 6th Symp. Int. Soc. Res. Stereoccephalotomy,
Tokyo, 1973, part. I.
Conf. Neurol. 36 (1974): 223-236
- 377 POIRIER, L.J., BOUVIER, G., BÉDARD, P., BOUCHER, R.,
LAROCHETTE, L., OLIVIER, A. et P. SINGH:
Essai sur les circuits neuronaux impliqués dans le tremblement postural et l'hypokinésie.
Rev. Neurol. 120 (1969): 15-40
- 378 POIRIER, L.J., LANGETIER, P., and R. BOUCHER:
Spontaneous and l-dopa induced circus movements in cats with brain stem lesions.
J. Physiol. (Paris) 66 (1973): 735-754
- 379 POIRIER, L.J., SOURKES, T.L., BOUVIER, G., BOUCHER, R.,
and S. CARABIN:
Striatal amines, experimental tremor, and the effect of harmaline in the monkey.
Brain 89 (1966): 37-52
- 380 PÖLDINGER, W.:
Kompendium der Psychopharmakotherapie. P. 37.
Hoffmann-La-Roche, Grenzach/Baden, 1971
- 381 POPPER, K.S.:
Logik der Forschung. 6. Aufl.
J.C.B. Mohr, Tübingen, 1971
- 382 PORTER, C.C., TOTARO, J.A., and C.A. STONE:
Effects of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the hearts of mice.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 140 (1963): 308-316
- 383 POST, R.M., GOODWIN, F.K., GORDON, E., and D.M. WATKIN:
Amine metabolites in the human cerebrospinal fluid: Effects of cord transection and spinal fluid block.
Sci. 179 (1973): 897-899
- 384 POTTS, A.M.:
Agents which cause pigmentary retinopathy.
Dis. Nerv. Syst. 29, suppl. 3 (1968): 16-18
- 385 VAN PRAAG, H.M.:
Neuroleptics as a guideline to biological research in psychotic disorders.
Compreh. Psychiat. 16 (1975): 7-22
- 386 VAN PRAAG, H.M., KORF, J., and J. PUITF:

5-Hydroxyindolacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid.

Nature (London) 225 (1970):1259-1260

- 387 VAN PRAAG, H.M. and J.KORF:
The influence of neuroleptics on the metabolism of catecholamines in the human brain.
Am.J.Psychiat. (in press), zit. nach Ref.421
- 388 VAN PUTTEN, T.:
The many faces of akathisia.
Compreh.Psychiat. 16 (1975):43-47
- 389 RANSE, J., SCHMIEDER, P. und E.FRIEDICH:
Über den Ursprung der Homovanillinsäure im Urin.
Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 24 (1974):1088-1093
- 390 RANDRUP, A. and I.MUNKVAD:
Biochemical, anatomical, and psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines.
In: Int.Sympos.on Amphetamine and Related Compounds.
COSTA, E. and S.GARATTINI (eds.): 695-713
Raven Press, New York, 1970
- 391 RANDRUP, A. and I.MUNKVAD:
Evidence indicating an association between schizophrenia and dopaminergic hyperactivity in the brain.
Orthomolec.Psychiat. 1 (1972):2-7
- 392 RECH, R.H. and J.M.STOLK:
Amphetamine drug interactions that relate catecholamines to behavior.
In: Int.Sympos.on Amphetamine and Related Compounds.
COSTA, E. and S.GARATTINI (eds.): 385-413
Raven Press, New York, 1970
- 393 RICHARDSON, J.S. and D.M.JACOBOWITZ:
Depletion of brain norepinephrine by intraventricular injection of 6-hydroxydopa: A biochemical, histochemical, and behavioral study in rats.
Brain Res. 58 (1973):117-133
- 394 RICKMAN, E., WILLIAMS, E.Y., and R.K.BROWN:
Acute toxic psychiatric reactions related to amphetamine medication.
Med.Ann.DC 30 (1961):209-212
- 395 RIMÓN, R., ROOS, B.E., RÄKKÖLÄINEN, V., and Y.ALANEN:
The content of 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia.
J.Psychosom.Res. 15 (1971):375-378
- 396 RITTER, S. and L.STEIN:
Self-stimulation of the locus coeruleus.
Fed.Proc. 31 (1972):820
- 397 ROBERTS, E.:

An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia.
Neurosci.Res.Progr.Bull. 10,4 (1972):468-482

- 398 ROBERTS, E. and K.KURIYAMA:
Biochemical-physiological correlations in studies of the γ -aminobutyric acid system.
Brain Res. 8 (1968):1-35
- 399 ROMER, A.S.:
Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere.
Übersetzt und bearbeitet von H.FRICK, pp. 488-495
3.Aufl.
Parey, Hamburg und Berlin, 1971
- 400 ROOS, B.-E.:
Effects of certain tranquillizers on the level of homovanillic acid in the corpus striatum.
J.Pharm.Pharmacol. 17 (1965):820-821
- 401 ROSENTHAL, D., WENDLER, P.H., KETY, S.S., SCHULSINGER, F., WEINER, J., and L.OSTERGAARD:
Schizophrenics' offspring reared in adoptive homes.
In: The Transmission of Schizophrenia. ROSENTHAL, D. and S.S.KETY (eds.): 377
Pergamon Press, New York, 1968
- 402 VAN ROSSUM, J.M.:
The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs.
Neuropsychopharmacology 5 (1966):321-329
- 403 VAN ROSSUM, J.M.:
Pharmacokinetics and psychopharmacological research: The significance of pharmacokinetic basis data for research of psychopharmaca on human behavior.
Psychiat.Neurol.Neurochir. (Amsterd.) 76 (1973): 217-228
- 404 VAN ROSSUM, J.M., JANSSEN, P.J.A., BOISSIER, J.R., JOULOU, L., LOEW, D.M., MØLLER NIELSEN, J., MUNKVAD, J., RANDRUP, A., STILLE, G., and D.H.TEDESCHI:
Pharmacology.
In: Modern Problems of Pharmacopsychiatry; The Neuroleptics. BOBON, D.P., JANSSEN, P.A.J., and J.BOBON (eds.); Vol 5, pp. 23-32
Karger, Basel, 1970
- 405 RUSHWORTH, G.:
Spasticity and rigidity: An experimental study and review.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 23 (1960):99-118
- 406 RÜTHER, E.:
Katecholaminstoffwechsel und extrapyramidal-motorische Störungen nach Haloperidol.
Vortrag bei dem AGNP-Symposium, Nürnberg, Oktober 1973

- 407 RÜTHER, E., FUSSMANN-HEGHWALD, M., and E. EBEN:
The effect of amantadine on neuroleptic-induced parkinsonism.
Activ.Nerv.Sup.(Praha) 15 (1973):2
- 408 RÜTHER, E., SCHILKRUT, R., ACKENHEIL, M., EBEN, E., and E. BAUMBAUER:
Metabolites of biogenic amines, extrapyramidal symptoms, and psychopathological status of patients after treatment with neuroleptics.
Paper readed on the 1st World Congr. Biol. Psychiat., Buenos Aires, 1974
- 409 SACHS, L.:
Angewandte Statistik. 4. Aufl.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974
- 410 SACHS, L.:
Typisierung korrelativer Zusammenhänge.
a.a.O., pp. 306-308
- 411 SAKEL, M.:
Schizophreniebehandlung mittels Insulinhypoglykämie sowie hypoglykämischem Schock.
Wien. Med. Wschr. II (1934):1211-1214
- 412 SANO, I., GAMO, T., KAKIMOTO, Y., TANIGUCHI, K., and K. NISHINUMA:
Distribution of catecholamine compounds in human brain.
Biochim. Biophys. Acta 32 (1959):586-587
- 413 SASSIN, J. F., TAUB, S., and E. F. WEITZMAN:
Hyperkinesia and changes in behavior produced in normal monkeys by l-dopa.
Neurology 22 (1972):1122-1125
- 414 SATTES, H.:
Therapeutische Möglichkeiten bei der Kombination eines zentralen Stimulans mit einem Neurolepticum.
Nervenarzt 33 (1962):86-88
- 415 SAYERS, A. C., BÜRKE, H. R., RUCH, W., and H. ASPER:
Neuroleptic-induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effect of clozapine, haloperidol, loxapine, and chlorpromazine.
Psychopharmacologia (Berl.) 41 (1975):97-104
- 416 SCHATTENBRAND, G.:
Spezielle neurologische Untersuchungsmethoden; pp. 117-142
Thieme, Stuttgart, 1968
- 417 SCHANBERG, S. M., SCHILDKRAUT, J. J., and I. J. KOPIN:
NM-H³ turnover and conversion to a diaminated conjugate as a major metabolite in rat brain.
Biochem. Pharmacol. 17 (1968):247-257
- 418 SCHARFETTER, C. (red.):

Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde.

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP) (ed.)

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972

- 419 SCHILDKRAUT, J.J. and S.S.KETY:
Biogenic amines and emotion.
Sci. 156 (1967):21-30
- 420 SCHILDKRAUT, J.J.:
Neuropharmacology of affective disorders.
Ann.Rev.Pharmacol. 13 (1973):427-454
- 421 SCHILDKRAUT, R., RÜTHER, E., ACKENHEIL, M., EBEN, E., and H.HIPPIUS:
Clinical and biochemical parameters during neuroleptic treatment.III.Primitive reflexes during neuroleptic treatment.
Pharmakopsychiat. 9 (1976):im Druck.
- 422 SCHMIDT, D.E., SPETH, R.C., WELSCH, F., and M.J.SCHMIDT:
The use of microwave radiation in the determination of acetylcholine in the rat brain.
Brain Res. 38 (1972):377-389
- 423 SCHMUTZ, J.:
Absicht und Zufall in der Arzneimittelforschung, dargelegt am Beispiel der trizyklischen Psychopharmaka.
Pharmaceut.Acta Helvetiae 48 (1973):117-132
- 424 SCHNEIDER, K.:
Klinische Psychopathologie; 10. Aufl., pp. 135-136
Thieme, Stuttgart, 1973
- 425 SCHOU, M.:
Lithium: Ein Spezifikum gegen manisch-depressive Psychosen.
Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 17 (1967):172-176
- 426 SETHY, V.H., ROTH, R.H., KUCHAR, M.J., and M.H.VAN WOERT:
Choline and acetylcholine: Regional distribution and effect of degeneration of cholinergic nerve terminals in the rat hippocampus.
Neuropharmacol. 12 (1973):819-823
- 427 SHIMIZU, N. and S.OHNISHI:
Demonstration of nigro-neostriatal tract by degeneration silver method.
Exp.Brain Res. 17 (1973):133-138
- 428 SHUSTER, L. and R.HANNAM:
Changes in morphine- and chlorpromazine-N-demethylase during the development of tolerance to chlorpromazine in mice.
Canad.J.Biochem. 43 (1965):899
- 429 SIEGEL, S. and J.W.TUKEY:
A non parametric sum of ranks procedure for relative spread in unpaired samples.

- J. Am. Statist. Ass. 55 (1960):429-445
- 430 SIEVER, L., KRAMMER, H., SACK, R., ANGVIN, P., BERGER, P., ZARCONI, V., BARCHAS, J., and H.K.H. BRODIE:
Gradients of biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid.
Dis. Nerv. Syst. 36 (1975):13-16
- 431 SIMOPOULOS, A.M., PINTO, A., ULENHUTH, E.H., and J. McGEY:
Old wine in new bottles: Decreased hostility in chronic psychotic inpatients treated with diphenylhydantoin (dilatin).
V. World Congr. Psychiat. Abstr., Prensa Méd. Mexicana, N^o 1077 (1971)
- 432 SIMPSON, G.M.:
Prospective clinical applications of haloperidol.
Int. J. Neuropsychiat. 3, suppl. 1 (1967):32-41
- 433 SIMPSON, G.M. and J.W.S. ANGUS:
A rating scale for extrapyramidal side effects.
Acta Psychiat. Scand. 212 (1969):399-405
- 434 SMIRNOV, N.:
Tables for estimating the goodness of fit of empirical distributions.
Ann. Math. Statist. 19 (1948):279-281
- 435 SNYDER, S.H.:
Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines.
Am. J. Psychiat. 130 (1973):61-67
- 436 SNYDER, S.H., SHAILFISH, P.B., YAMAMURA, H.J., and D. GREENBERG:
Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. Phenothiazines, amphetamines, and enzymes synthesizing psychotomimetic drugs aid schizophrenia research.
Sci. 184 (1974):1243-1253
- 437 SNYDER, S.H., TAYLOR, K.M., COYLE, J.T., and J.L. MEYERHOFF:
The role of brain dopamine in behavioral regulation and the action of psychotropic drugs.
Am. J. Psychiat. 127 (1970):199-207
- 438 SOURKES, T.L.:
On the origin of homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid.
J. Neur. Transm. 34 (1973):153-157
- 439 SPATZ, H.:
Die Substantia nigra und das extrapyramidal-motorische System.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 77 (1923):275-296
- 440 SPEARMAN, C.:
The proof and measurement of association between two things.
Am. J. Psychol. 15 (1904):72-101

- 441 SPIEGEL, E.A., WYCIS, H.T., SZEKELY, E.G., CONSTANTINO-VICI, A., EGYED, J.J., GULDENBERG, P., LEHMAN, R., and M. WERTHAN:
Role of the caudate nucleus in parkinsonian bradykinesia.
In: 2nd Int. Sympos. Stereoccephalotomy, Copenhagen, 1965.
Conf. Neurol. 26 (1965):336-341
- 442 STACH, K. und W. PÖLDINGER:
Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka:
Versuch einer Korrelation von chemischer Konstitution und klinischer Wirkung.
Fortschr. Arzneimittelforsch. 2 (1966):129-190
- 443 STAEBELIN, J.E.:
Epilepsie und Schizophrenie und das Problem der antagonistischen Krankheiten.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 6 (1950):171-187
- 444 STAEBELIN, J.E.:
Einige allgemeine Bemerkungen über die Largactil-Therapie in der psychiatrischen Universitätsklinik Basel.
Schweiz. Arch. Neurolog. Psychiat. 73 (1954):288-291
- 445 STAHL, S.M., DANIELS, A.C., DERDA, D., and R. SPEHLMANN:
Injection of 6-hydroxydopamine and hydrogenperoxide into the substantia nigra and lateral ventricle of the cat: Specific and nonspecific effects on striatal biogenic amines.
J. Neurochem. 24 (1975):165-172
- 446 STECK, H.:
Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours des traitements au largactil et serpasil.
Ann. Med. Psychol. 112, II (1954):737-743
- 447 STEIN, L.:
Self-stimulation of the brain and the central stimulant activity of amphetamine.
Fed. Proc. 23 (1964):836-850
- 448 STEIN, L.:
Neurochemistry of reward and punishment: Some implications for the etiology of schizophrenia.
J. Psychiat. Res. 8 (1971):345-361
- 449 STEIN, L. and C.D. WISE:
Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine.
Sci. 171 (1971):1032-1036
- 450 STEIN, L. and C.D. WISE:
6-Hydroxydopamine, noradrenergic reward, and schizophrenia.
Sci. 175 (1972):922-923
- 451 STEIN, L., WISE, C.D., and B.D. BERGER:

- Noradrenergic reward mechanisms, recovery of function, and schizophrenia.
In: The Chemistry of Mood, Motivation, and Memory.
J.L. McGAUGH (ed.): 81-103
Plenum Publ. Corp., New York, ohne Angabe des Jahres
- 452 STEINBRECHER, W.:
Zur Pathogenese, elektromyographischen Analyse und Behandlung des extrapyramidalen Tremors.
Klin. Wschr. 39 (1961): 679-683
- 453 STEINBRECHER, W.:
Über eine Methode der Objektivierung von Tremorerscheinungen und deren therapeutischer Beeinflussbarkeit.
Med. Welt 24 (1973): 237-240
- 454 STEINER, W.G., BOST, K., and H.E. HIMWICH:
An electroencephalographic study of some structural aspects of d-amphetamine antagonism in phenothiazines and related compounds.
Int. J. Neuropharmacol. 2 (1963): 327-335
- 455 STEPHENS, D.A.:
Psychotoxic effects of benzhexol hydrochloride (artane).
Brit. J. Psychiat. 113 (1967): 213-218
- 456 STERN, G.:
The effects of lesions in the substantia nigra.
Brain 89 (1966): 449-478
- 457 STEUER, A.:
Klinische Prüfung eines Langzeitneuroleptikums (Fluphenazin-Dekanoat) unter besonderer Berücksichtigung der Feinmotorik.
Dissertation, Düsseldorf, 1972
- 458 STEVENS, J.R.:
An anatomy of schizophrenia?
Arch. Gen. Psychiat. 29 (1973): 177-188
- 459 STEVENS, J.R., KIM, C., and P.D. McLEAN:
Stimulation of caudate nucleus. Behavioral effects of chemical and electrical excitation.
Arch. Neurol. (Chicago) 4 (1961): 47-65
- 460 STILLE, G. und H. HIPPIUS:
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika.
Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol. 4 (1971): 182-191
- 461 STOLK, J.M.:
Evidence for reversible inhibition of brain dopamine- β -hydroxylase activity in vivo by amphetamine analogues.
J. Neurochem. 24 (1975): 135-142
- 462 SVENSSON, T.H.:
Functional and biochemical effects of d- and l-

- amphetamine on central catecholamine neurons.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak. Exp.Patholog.
271 (1971):111-120
- 463 TAMARKIN, N.R., GOODWIN, F.K., and J. AXELROD:
Rapid elevation of biogenic amine metabolites
in human CSF following probenecid.
Life Sci. 2 (1970):1397-1408
- 464 TAYLOR, K.M., and S.H. SNYDER:
Differential effects of d- and l-amphetamine on
behavior and on catecholamine disposition in
dopamine and norepinephrine containing neurons
of the rat brain.
Brain Res. 28 (1971):295-309
- 465 THIERRY, A.M., FUKUKI, M., and J. GLOWINSKI:
Effects of stress on the metabolism of noradrena-
line, dopamine, and serotonin (5-HT) in the central
nervous system of the rat. (II) Modifications of
serotonin metabolism.
Europ.J.Pharmacol. 4 (1968):384-389
- 466 THIERRY, A.M., STIMUS, L., BLANC, G., and J. GLOWINSKI:
Some evidence for the existence of dopaminergic
neurons in the rat cortex.
Brain Res. 50 (1973):230-234
- 467 THORNBURG, J.E. and K.F. MOORE:
A comparison of the locomotor stimulant proper-
ties of amantadine and l- and d-amphetamine.
Neuropharmacol. 11 (1972):675-682
- 468 THORNBURG, J.E. and K.F. MOORE:
Dopamine and norepinephrine uptake by rat brain
synaptosomes: relative inhibitory potencies of l-
and d-amphetamine and amantadine.
Res.Comm.Chem.Path.Pharmacol. 2 (1973):81-89
- 469 THORNBURG, J.E. and K.F. MOORE:
The relative importance of dopaminergic and nor-
adrenergic neuronal systems for the stimulation
of locomotor activity induced by amphetamine and
other drugs.
Neuropharmacol. 12 (1973):853-866
- 470 TÖLLE, R.:
Über zwei Piperazinderivate des Phenothiazins.
Nervenarzt 33 (1962):457-462
- 471 TROWILL, J.A., PANKSIPP, J., and R. GANDELMANN:
An incentive model of rewarding brain stimulation.
Psychol.Rev. 76 (1969):264-281
- 472 TRUELLE, J.L., CHANFLET, J., BASTARD, J., et J. ÉMILE:
Enregistrement polygraphique du tremblement et
des phénomènes d'hypertonie dans la maladie de
Parkinson. Application à l'action de différentes
drogues.
Rev.Neurol.(Paris) 131 (1975):29-42

- 473 TURUNEN, S. and K.A.ACHT:
 The bucco-linguo-masticatory syndrom as a side effect of neuroleptic therapy.
 Psychiat.Quart. 41 (1967):268-279
- 474 UNGERSTADT, U.:
 Stereotaxic mapping of the monoamine pathway in the rat brain.
 Acta Physiol.Scand. 82, suppl.367 (1971):1-48
- 475 URETSKY, N.J. and L.L.IVERSEN:
 Effects of 6-hydroxydopamine on noradrenaline-containing neurons in the rat brain.
 Nature 221 (1969):557-559
- 476 VALENZUELA, A.:
 Neurochemie und Tranquilizer.
 Münch.Med.Wschr. 114 (1972):1212-1214
- 477 VALZELLI, L.:
 Psychoactive drugs and brain neurochemical transmitters.
 Arch.Int.Pharmacodyn.Thér. 196 (1972), Suppl.: 221-228
- 478 von VOIGTLÄNDER, P.F. and K.E.MOORE:
 Involvement of nigro-striatal neurons in the in vivo release of dopamine by amphetamine, amantadine, and tyramine.
 J.Pharmacol.Exp.Ther. 184 (1973):542-552
- 479 VOGT, C.:
 Quelques considérations générales à propos du syndrome du corps strié.
 J.Psychol.Neurol. (Leipzig) 18 (1911):479-488
- 480 VOGT, C. und O.VOGT:
 Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.
 J.Psychol.Neurol. (Leipzig) 25 (1920), Suppl.:631-846
- 481 WAGNER, A.:
 Veränderungen der Gammaaktivität durch Reizungen im Zwischen- und Mittelhirn bei der Katze.
 In:Progress in Brain Research; Vol.5:Lectures on The Diencephalon.BARG,W. and J.P.SCHADE (eds.): 67-73
 Elsevier, Amsterdam, 1964
- 482 WAGNER von JAUREGG, J.:
 Die Einwirkung der Malaria auf die progressive Paralyse.
 Psychiat.-Neurol.Wschr. 20 (1918/9):132-134, 251-255
- 483 WALLIS, W.A. und H.V.ROBERTS:
 Methoden der Statistik.
 H.v.WALDHEIM (transl.)
 Rowohlt, Reinbeck bei Hamburg, 1972
- 484 WARD, A.A.:

The function of the basal ganglia.
 In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6: Diseases
 of The Basal Ganglia. VINKEN, P.J. and G.W. BRUYN
 (eds.): 90-115
 North Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1968

- 485 WARD, A.A. and J. STERN:
 Thalamic inhibition of the myotactic reflex in
 man.
 J. Neurosurg. 20 (1963): 1033-1039
- 486 WARTENBERG, R.:
 The examination of reflexes.
 Year Book Publ., Chicago, 1945
- 487 WEBER, E.:
 Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie: Seine
 Wirkähnlichkeit mit Chlorpromazin.
 Schweiz. Med. Wschr. 83 (1954): 968-970
- 488 WEBSTER, D.D.:
 Critical analysis of disability in Parkinson's
 disease.
 Mod. Treatment 5 (1968): 257-282
- 489 WEISS, B.L. and G.K. AGHAJANIAN:
 Activation of brain serotonin metabolism by heat:
 Role of midbrain raphe neurons.
 Brain Res. 26 (1971): 37-48
- 490 WELCH, A.S. and B.L. WELCH:
 Effect of stress and para-chlorophenylalanine upon
 brain serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, and cat-
 echolamines in grouped and isolated mice.
 Biochem. Pharmacol. 17 (1968): 699-708
- 491 WIESENDANGER, M.:
 The pyramidal tract. Recent investigations on its
 morphology and function.
 Ergebn. Physiol. 61 (1969): 72-136
- 492 WILCOXON, F., KATTI, S.K., and R.A. WILCOX:
 Critical values and probability levels for the
 Wilcoxon rank sum test and the Wilcoxon signed
 rank test.
 Lederle Lab., Div. Am. Cyanamid Comp., Pearl River,
 New York, August 1963
- 493 WILK, S., WATSON, E., and S.D. GLICK:
 Dopamine metabolism in the tuberculum olfacto-
 rium.
 Europ. J. Pharmacol. 30 (1975): 117-120
- 494 WILLNER, J.H., SAMACH, M., ANGRIST, B.M., WALLACH, M.B.,
 and S. GERSHON:
 Drug-induced stereotyped behavior and its antago-
 nism in dogs.
 Comm. Behav. Biol. 5 (1970): 135-141
- 495 WILSON, S.A.K.:
 Progressive lenticular degeneration; familial ner-

- vous disease associated with cirrhosis of liver.
Brain 34 (1912):295
- 496 WISE, C.D. and L. STEIN:
Facilitation of brain self-stimulation by central
administration of norepinephrine.
Sci. 163 (1969):299-301
- 497 WISE, C.D. and L. STEIN:
Dopamine- β -hydroxylase deficits in the brains
of schizophrenic patients.
Sci. 181 (1973):344-347
- 498 WOODBURY, D.M. and E. FINGL:
Drugs effective in the therapy of the epilepsies.
In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th
ed., GOODMAN, L. and A. GILMAN (eds.): 201-226
Macmillan Publ. Comp., New York, 1975
- 499 WOOLLEY, D.W.:
The biochemical basis of psychoses; or, the sero-
tonin hypothesis about mental illness.
Wiley & Sons Inc., New York, 1962
- 500 WÖRZ, R.:
Auftreten persistierender später Hyperkinesien
durch verschiedene Medikamente.
Activ. Nerv. Sup. (Praha) 15, 2 (1973):91
- 501 WYATT, R.J., SCHWARTZ, M.A., ERDELYI, E., and J.D. BAR-
CHAS:
Dopamine- β -hydroxylase activity in brains of chro-
nic schizophrenic patients.
Sci. 187 (1975):368-369
- 502 ZERBIN-RÜDIN, F.:
Schizophrene Psychosen: Anlage und Umwelt.
Dtsch. Ärztebl. 71 (1974):1765-1770

Verzeichnis der Abbildungen

Nr.	Seite
1 Herkunft der Psychopharmaka der Diphenyl- aminreihe	24
2 Herkunft von Haloperidol	32
3 Gruppe I, Wahn und Formale Denkstörungen	47
4 Gruppe II, Wahn und Formale Denkstörungen	48
5 Parkinsonoid, Gruppe II	48
6 Parkinsonoid, Gruppe I	49
7 Tremor und Fehlerhäufigkeit	54
8 Testzeit und Schriftprobe	55
9 HVA und 5-HIAA unter Haloperidol	58
10 MHPG unter Haloperidol	59
11 Phylogenese des Vertebratengehirns	79
12 Schaltschema des "EPS"	81
13 Catecholaminmetabolismus	98
14 Indolaminmetabolismus	104
15 Zeitliches Verhalten der Monoaminmetaboli- ten, Toleranz im HVA-System	116
16 Korrelation von Wahn und $t_{will.}$	124

Verzeichnis der Tabellen

Nr.	Seite
1 Entwicklung der somatischen psychiatrischen Therapie	17
2 Versuche zur Klassifikation von Psychopharmaka	19
3 (a,b,c) Medikamentöse Störungen des EPS	25
	26
	27
4 Vergleichende Daten dreier Neuroleptika	29
5 Übersicht über die Haloperidolliteratur	33
6 Die Patienten der Gruppe I	38
7 Die Patienten der Gruppe II	39
8 Statistische Tests	44
9 Veränderung der Psychopathologie, Gruppe I	50
10 Veränderung der Psychopathologie, Gruppe II	50
11 Veränderung der Extrapiramidalmotorik, Gruppe I	50
12 Extrapiramidalmotorik, Gruppe II	51
13 Verhalten von Tremor	51
14 Verhalten von Psychomotorischer Fertigkeit	51
15 Verhalten von $t_{will.}$	51
16 Schriftprobe	56
17 Monoaminmetaboliten, Gruppe I und II	56
18 Korrelationsanalyse, Gruppe I, Tag 0 gegen 5	61
19	Tag 0 gegen 10 62
20	Tag 5 gegen 10 63
21	Tag 5 gegen 15 64
22	Tag 10 gegen 15 65
23	Tag 0 gegen 15 66

Nr.	Seite
24 Korrelationsanalyse, Gruppe II, Tag 0 / 5	67
25 Basiswerte der Monoaminmetaboliten	114
26 Verteilung der biochemischen Parameter in beiden Gruppen	117

Lebenslauf

Geboren: 12.6.1948 in Augsburg
Eltern: Hermann Eben, Masch. Ing. (grad.)
 Anny Eben, geb. Hochdorfer
Volksschule: 1954 bis 1959 in Augsburg
Gymnasium: 1959 bis 1968 Karlsgymnasium (Humanistisches Gymnasium) in München
Studium: 1968 bis 1974 Studium der Humanmedizin an der Universität München
 1971: Ärztliche Vorprüfung
 20.12.1974: Abschluß der Ärztlichen Prüfung
Bisherige Tätigkeit: Juli bis Dezember 1975 Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik der Universität München
 Februar bis Mai 1977 Medizinalassistent an der Decker-Klinik München
 Juni bis September 1977 Medizinalassistent an der Radiologischen Klinik der Universität München
 Seit Oktober 1977 Verwalter der Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten an der Neurochirurgischen Klinik der Universität München

